

CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas



Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies

Sr. Director:

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en los países desarrollados, con un incremento de la supervivencia debido al advenimiento de nuevas terapias y sus combinaciones¹. Sin embargo, los eventos adversos (EA) de las terapias antineoplásicas son múltiples. La piel, y sus anejos, es uno de los principales órganos afectados, con alteraciones de hasta el 25% de los pacientes que reciben inmunoterapias², o hasta en el 100% de los pacientes que reciben las clásicas quimioterapias citotóxicas³. En la actualidad, tanto durante los ensayos clínicos de fármacos oncológicos como en la práctica clínica de oncólogos, los EA se gradúan mediante el uso de la versión 5.0 de los «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAEv5.0)⁴, publicada en noviembre del 2017 por el National Cancer Institute de los Estados Unidos. Este documento pretende ofrecer una descripción estandarizada de los términos que permita un intercambio óptimo de información sobre la seguridad de las terapias antineoplásicas y el tratamiento apropiado de sus EA. El CTCAEv5.0 incluye una serie de signos, síntomas y alteraciones en las analíticas atribuidas a las terapias antineoplásicas, en la que se incluye un total de 47 EA dermatológicos⁴. El CTCAEv5.0 gradúa los EA según su gravedad mediante una escala de 5 puntos, que va desde el grado 1 (leve; asintomático o pocos síntomas asociados, observación clínica, no es necesaria intervención alguna, tratamiento preventivo si es que está disponible) hasta el grado 5 (muerte, el cual no se observa en la mayoría de los EA dermatológicos) (tabla 1). Por su frecuencia, e incluso su impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados⁵, se incluyen EA dermatológicos como, por ejemplo, el prurito, la alopecia, el exantema, o las vasculitis.

El CTCAE se ha utilizado en estudios recientes publicados en la literatura dermatológica para evaluar la gravedad de los EA cutáneos de las terapias antineoplásicas. Por

ejemplo, uno de los EA con más impacto cutáneo es la alopecia, tanto la alopecia persistente posquimioterapia como la asociada a las terapias endocrinas en pacientes con cáncer de mama, en donde incluso con una alopecia grado 1 del CTCAEv5.0 (menos del 50% de la pérdida del cabello, notado por el paciente y el médico, sin necesidad de usar camuflaje), los pacientes sufren un importante impacto emocional (42/100, del cuestionario Hairdex)⁶. Sin embargo, esta clasificación simplificada de dos grados para las alopecias es inespecífica, y no facilita valorar una mejoría clínica leve en el seguimiento de pacientes, como sí lo permiten otras escalas usadas en dermatología, como por ejemplo para la alopecia androgenética⁷. A diferencia de la alopecia, el CTCAEv5.0 permite una buena evaluación de la gravedad del prurito, además de facilitar su tratamiento clínico.

Existen guías de recomendaciones terapéuticas de los EA de terapias antineoplásicas basadas en su gravedad^{8,9}. Por ejemplo, si hacemos el diagnóstico de prurito grado 3 de la CTCAEv5.0 en un paciente con melanoma metastásico recibiendo inmunoterapia, esto indicaría a su oncólogo que es generalizado y constante durante el día, que limita las actividades de la vida diaria o incluso el sueño, y sugiere el uso de corticoides sistémicos o de otras terapias inmunosupresoras. Además, el uso común de esta terminología entre dermatólogos y oncólogos permitiría crear una apropiada base de datos para facilitar futuros estudios científicos o de farmacovigilancia.

El «rash» o «exantema» es uno de los EA más frecuente en oncología (hasta en un 50% de los pacientes con ipilimumab, usado en melanoma metastásico)². En la mayoría de las publicaciones de ensayos clínicos de fármacos antineoplásicos no se logra discernir entre los distintos subtipos clínico-patológicos (maculopapular, acneiforme, liquenoide, psoriasiforme)², siendo probable la necesidad de una biopsia para filiar su etiología, en el momento evolutivo oportuno del exantema. Sin embargo, para los oncólogos este procedimiento es limitado, y es donde debemos actuar los dermatólogos para definir y orientar el diagnóstico de ese «exantema» y su tratamiento más apropiado. Esto sugiere la necesidad de incluir al dermatólogo en la valoración de los EA de fármacos antineoplásicos, para también facilitar su tratamiento y así mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 1 Eventos adversos dermatológicos más frecuentes incluidos en el CTCAEv5.0

Evento adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Alopecia	Pérdida de cabello de < 50% de lo normal para esa persona que no es obvia a distancia, sino solo en una inspección cercana; es posible que se requiera un peinado diferente para cubrir la pérdida de cabello, pero no se requiere camuflaje	Pérdida de cabello de \geq 50% normal para ese individuo que es evidente para otros; una peluca o camuflaje es necesario si el paciente desea cubrir la pérdida de cabello; asociado a impacto psicosocial	-	-	-
Eccema	Asintomático o síntomas leves; no requiere tratamiento médico adicional	Moderado; tratamiento tópico u oral indicado; intervención médica adicional necesaria sobre el tratamiento basal	Grave o significativo, pero no inmediatamente mortal; tratamiento intravenoso indicado	-	-
Prurito	Leve o localizado; tratamiento tópico indicado	Diseminado e intermitente; cambios en la piel por rascado; tratamiento oral indicado; limita las AVD instrumentales	Amplio y constante; limita las AVD de cuidado personal, dormir; corticosteroide sistémico o terapia inmunosupresora indicada	-	-
Exantema acneiforme	Pápulas y/o pústulas que cubren < 10% de la superficie corporal, que pueden o no estar asociadas con síntomas como prurito o sensibilidad	Pápulas y/o pústulas que cubren del 10 al 30% de la superficie corporal, que pueden o no estar asociadas con síntomas como prurito o sensibilidad; asociado a impacto psicosocial; limita las AVD instrumentales, también se incluye pápulas y/o pústulas que cubren > 30% de la superficie corporal con o sin síntomas leves	Pápulas y/o pústulas que cubren > 30% de la superficie corporal con síntomas moderados o severos; limita las AVD de cuidado personal; asociado a sobreinfección local, antibióticos orales indicados	Riesgo de muerte; pápulas y/o pústulas que cubren cualquier % de superficie corporal, que pueden o no estar asociadas con síntomas de prurito o sensibilidad; sobreinfección extensa, indicado antibióticos por vía intravenosa	Muerte
Exantema máculo-papular	Máculas/pápulas que cubren < 10% de la superficie corporal con o sin síntomas (p. ej., prurito, ardor)	Máculas/pápulas que cubren del 10 al 30% de la superficie corporal con o sin síntomas (p. ej., prurito, ardor); limita las AVD instrumentales; exantema que cubre > 30% de superficie corporal con o sin síntomas leves	Máculas/pápulas que cubren > 30% de la superficie corporal con síntomas moderados o graves; limita las AVD de cuidado personal	-	-

AVD: actividades de la vida diaria (instrumentales: preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.; cuidado personal: ducharse, vestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos). Grado 1 (leve): asintomáticos o síntomas leves; sólo observación clínica; tratamiento no indicado. Grado 2 (moderado): tratamiento mínimo, local o no invasivo indicado; limita las AVD instrumentales propias de la edad. Grado 3 (severo/grave) o médicamente significativa, pero no de amenaza inmediata: hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante, limita las AVD de cuidado personal. Grado 4 (consecuencias peligrosas para la vida): tratamiento urgente indicado. Grado 5 (muerte) relacionada con el evento adverso.

Otros diagnósticos dermatológicos se incluyen en la web oficial del CTCAEv5 https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae.v5.quick.reference.5x7.pdf

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;1365:E359–86, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>.
2. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e121–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.963>.
3. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, Pluzanska A, Ottosson-Lonn S, Bengtsson NO, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: A randomised phase iii study with crossover on progression by the Scandinavian breast group. *Eur J Cancer*. 1999;35:1194–201.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
5. Phillips GS, Freites-Martinez A, Wu J, Chan D, Fabbrocini G, Hellmann MD, et al. Clinical characterization of immunotherapy-related pruritus among patients seen in 2 oncodermatology clinics. *JAMA Derm*. 2019;155:249–51, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.4560>.
6. Freites-Martinez A, Shapiro J, Chan D, Fournier M, Modi S, Gajria D, et al. Endocrine therapy-induced alopecia in patients with breast cancer. *JAMA Derm*. 2018;154:670–5, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0454>.
7. Lee WS, Ro BI, Hong SP, Bak H, Sim WY, Kim DW, et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: Basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:37–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.12.029>.
8. Wu J, Markova A, Lacouture ME. Dermatologic adverse events from cancer treatments. En: Shear NH, Dodiuk-Gad RP, editores. *Advances in diagnosis and management of cutaneous adverse drug reactions: Current and future trends*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 131–73.
9. Freites-Martinez A, Shapiro J, van den Hurk C, Goldfarb S, Jimenez JJ, Rossi AM, et al. Hair disorders in cancer survivors. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1199–213, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.056>.

A. Freites-Martinez^{a,*}, N. Santana^b, S. Arias-Santiago^c y A. Viera^d

^a Servicio de Dermatología, Hospital Ruber Juan Bravo y Universidad Europea, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^d Canarias dermatológica, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: azaelfreites@yahoo.com

(A. Freites-Martinez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).