

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i2.8748>

Efectos adversos del sistema hematológico relacionados con inmunoterapias en cáncer de piel

Adverse effects of the hematological system related to immunotherapies in skin cancer.

José Manuel Gil-Ramos

Resumen

La terapia inmunológica figura como uno de los tratamientos más prescritos en los últimos años para tratar el carcinoma basocelular y los melanomas junto con otras afecciones cutáneas malignas, este tratamiento tiene grandes beneficios y ha demostrado tener alto grado de eficacia en estas enfermedades; a pesar de ello, se han reportado diversos efectos adversos que pueden complicar el manejo. Este documento se desarrolló para dar conocimiento sobre posibles efectos adversos que pueden surgir al implementar terapia inmunológica. Las reacciones secundarias en el sistema hematológico figuran entre las principales al momento de hacer uso de la inmunoterapia; las anemias y la neutropenia son las más importantes en el sistema hematológico, así como las alteraciones en el aspecto dermatológico, como la erupción cutánea maculopapular.

PALABRAS CLAVE: Melanoma; inmunoterapia; neoplasias cutáneas.

Abstract

Immunotherapy is one of the most widely used treatments in recent years against basal cell carcinomas, melanomas, and other malignant skin conditions. This treatment has excellent benefits with a high degree of efficacy in these pathologies. However, various adverse effects have been reported that can complicate the treatment. This paper was developed to know the possible adverse effects that can arise when implementing immunotherapy. Secondary reactions in the hematological system are very frequent using immunotherapy; anemias and neutropenia are the most important in the hematological system, as well as alterations in the dermatological system, such as maculopapular rash.

KEYWORDS: Melanoma; Immunotherapy; Skin neoplasms.

Estudiante de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Miembro de grupo de investigación en Salud Clínica y Quirúrgica línea Hematología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: mayo 2021

Aceptado: junio 2022

Correspondencia

José Manuel Gil Ramos
jose.gil@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Gil-Ramos JM. Efectos adversos del sistema hematológico relacionados con inmunoterapias en cáncer de piel. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (2): 224-233.

ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular y escamocelular representa uno de los tipos de cáncer más comunes en pacientes de edad avanzada, la mayoría de los casos se evidencian en zonas del cuerpo expuestas a la radiación UV, como cara, brazos y cuello presentando en muchos casos ulceraciones; estos tipos de carcinoma de piel afectan más a pacientes con fototipos de piel más claros y pueden tener mayor evolución en menor tiempo.¹ Por otro lado, los melanomas tienen gran incidencia en todo el mundo en personas entre 25 y 29 años de edad, situándolo como uno de los más complejos y difíciles en cuanto a su tratamiento.² Los melanomas están compuestos por células llamadas melanocitos y su aparición también está relacionada con la exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar, lámparas de luz artificial o cámaras solares en la piel; sin embargo, los melanomas también pueden aparecer en otros lugares del cuerpo.³

Estos tipos de cáncer pueden considerarse tratables en sus primeros estadios con la inducción de inhibidores de puntos de control, aumentando la expectativa de vida de los pacientes de manera considerable, a pesar de ello, estos inhibidores son dependientes de la respuesta fisiológica de cada paciente a raíz de los oncogenes que producen las enfermedades, siendo un tratamiento efectivo pero limitado frente a la imposibilidad de generar un efecto terapéutico en la totalidad de los pacientes.^{4,5}

La inmunoterapia representa un avance gracias a sus buenos resultados y a menor tasa de invasividad al momento de tratar ciertas enfermedades.⁵ Actualmente las terapias de melanomas avanzados y del carcinoma basocelular están basadas en la administración de inhibidores de receptores, como *antibodies to programmed death-1 (PD-1)* y *T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)*, más conocidos como anti-PD-1 y anti-CTLA-4.⁶

Se han evidenciado diversos hallazgos relacionados con efectos adversos de la terapia inmunológica, como autoinmidades en diferentes sistemas y enfermedades relacionadas con el sistema hematológico, por lo que este artículo analiza las repercusiones hematológicas de la administración de estas terapias.⁷

MANIFESTACIÓN CLÍNICA DEL CARCINOMA BASOCELULAR Y MELANOMA

Al evaluar un carcinoma basocelular deben tenerse en cuenta ciertas características puntuales de la enfermedad; inicialmente se evalúan los bordes, éstos se describen como indefinidos, también deben considerarse los patrones de crecimiento de las lesiones cutáneas y si están acompañadas con inmunosupresión e infiltración mixta.⁵ Este tipo de carcinomas normalmente se evidencian en la zona cigomática, el cuello, la región pretibial, la frente, el área periorbital, la piel cabelluda, la nariz, la región preauricular, la región posauricular, las manos y los pies.⁸ Los pacientes mayores de 50 años, hombres, con diferentes tipos de trasplantes de órganos e inmunosupresión tienen mayor predisposición a padecer lesiones.^{5,9} Por otro lado, el uso de protección solar también figura como ayuda preventiva debido a que la exposición solar representa un factor de riesgo importante al momento de contraer este tipo de enfermedades que afectan frecuentemente las zonas donde incide la luz solar directa.¹⁰

Se ha determinado que la aparición de carcinomas basocelulares puede estar relacionada con una ubicación determinada, específicamente hablando de folículos pilosos, donde se ha encontrado una estrecha relación entre el linaje de éstos y la aparición de neoplasias, lo que refleja una relación de incidencia con respecto a ciclos específicos del desarrollo de folículos pilosos que pueden generar mayor susceptibilidad en zonas pobladas por vello corporal.¹¹

Los melanomas no tienen una apariencia macroscópica específica y suelen ser muy variables con respecto a la forma, color y tamaño, siendo un gran problema al momento de evaluar ciertos melanomas que no son apreciables a simple vista u otros que pueden confundirse fácilmente con otros tipos de hallazgos dermatológicos que no representan un peligro inminente para el paciente.¹²

Al administrar el tratamiento de estas enfermedades, puede haber eventos relacionados con la recurrencia de dichas neoplasias malignas, con mayor gravedad, por esta razón, el hecho de haber padecido alguna de estas enfermedades con anterioridad debe tenerse en cuenta al momento del interrogatorio del paciente junto con una inspección adecuada, evidenciando si hay una reconstrucción o cicatriz del tejido donde se ubicaba anteriormente.^{13,14}

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA BASOCELULAR Y MELANOMA

Al diagnosticar un carcinoma basocelular debe tenerse en cuenta la historia clínica o antecedentes de importancia, información demográfica, fototipo cutáneo, pelo, color de ojos, exposición al sol, tamaño, localización y características clínicas de las lesiones.¹⁵ Deben tomarse biopsias de las lesiones para un estudio histopatológico, lo que proporciona información para dar un diagnóstico exacto y conciso junto con los hallazgos en la inspección del paciente.⁵

Por otro lado, la dermatoscopia representa un elemento diagnóstico de importancia debido a que puede dar información de valor acerca de melanomas con alta sensibilidad y especificidad, siendo de importancia en comparación con procedimientos invasivos.¹² No obstante, no hay la disponibilidad de este método diagnóstico en la totalidad de centros de salud, así que la primera línea de diagnóstico se da por medio de métodos invasivos, como biopsias de tamaños significa-

tivos que posteriormente son evaluadas en un laboratorio para dar un resultado patológico.¹⁶

En la actualidad también se dispone de nuevas formas diagnósticas, como el análisis de modificaciones en genes, identificados en biomarcadores que pueden ayudar a detectar con anticipación alguna de estas lesiones. Los principales biomarcadores estudiados en estos tipos de neoplasias son el *B-cell lymphoma 2 (BCL-2)*, *B-Raf proto-oncogene (BRAF)*, *mir-221 microRNA (MIR-221)* y *small interfering RNA (SiRNA)*, que son nuevas formas para identificar modificaciones en proteínas producidas por el material genético que puede llegar a causar una afección o generar la misma enfermedad.¹⁷ Pese a la identificación de estos biomarcadores, estas neoplasias malignas pueden llegar a ser resistentes a inhibición generando así una problemática que sigue siendo estudiada.¹⁸

TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO

Anteriormente se tenía como tratamiento base de estas enfermedades la disección total de las neoplasias malignas, para evitar la proliferación y diseminación tumoral a otros tejidos u órganos; no obstante, se encontró un beneficio frente al tratamiento de estas enfermedades, implementando el uso del sistema de defensa presente en el cuerpo para combatir las con menor invasividad.⁹

La mayoría de los casos de carcinoma basocelular y melanomas están relacionados con oncogenes que pueden ser tratados mediante la terapia inmunológica, esta terapia tiene diversas ramas; sin embargo, las de importancia para estas enfermedades específicas son los bloqueadores o inhibidores de oncogenes, como el *BRAF* y el *mitogen-activated protein kinase (MEK)*.¹⁹ Estos oncogenes son tratados con inhibidores de receptores activadores de linfocitos *T PD-1* y *CTLA-4*, y pueden servir como tratamiento de manera separada o en conjunto, siendo el tratamiento de primera línea en muchos paí-

ses.²⁰ Desde otra perspectiva estos tratamientos también se están prescribiendo en combinación con radioterapia, causando mayor cantidad de efectos adversos, obteniendo un tratamiento final más agresivo y efectivo frente a la enfermedad dermatológica a tratar.²¹

Estos tratamientos inmunológicos se están administrando bajo los nombres de ipilimumab, tremelimumab en el caso de inhibidores del CTLA-4 y nivolumab, pembrolizumab y pidilizumab, refiriéndonos a los inhibidores de receptor PD-1; sólo algunos de estos medicamentos están aceptados por la FDA.²²

EFFECTOS ADVERSOS COMUNES DEL TRATAMIENTO

La terapia inmunológica tiene pocos efectos adversos en comparación con otros tratamientos contra estas enfermedades; sin embargo, algunos de éstos son graves; uno de los principales efectos desfavorables es la toxicidad endocrina, en algunos casos ha llegado a ocurrir diabetes tipo 1 por daño del parénquima pancreático y alteraciones en la hormona tiroidea.^{23,24} Los efectos adversos más leves pero más frecuentes son debilidad muscular, cefaleas e hiperglucemia.²⁵

En estudios realizados con ipilimumab y pembrolizumab en melanomas presentes en otros sistemas, se ha encontrado la aparición de colitis e hipotiroidismo en una cantidad considerable de pacientes tratados; sin embargo, estas manifestaciones suelen ser poco habituales en pacientes con tratamientos individuales, es decir, pacientes que reciben sólo un tratamiento inmunológico a la vez, sin la administración de otros medicamentos o terapias.^{26,27} A pesar de ello, el ipilimumab es el tratamiento que más efectos adversos puede llegar a producir en pacientes a tratar.²⁸

Por otro lado, se han evidenciado otros efectos adversos, como hepatitis, hipofisitis, dermatitis,

neumonitis y alteraciones relacionadas con la inflamación; estos efectos adversos tienen mayor ocurrencia en pacientes con enfermedades inmunológicas de base, lo que complica la administración de estos tratamientos en pacientes inmunosuprimidos.²⁹ Otros efectos relacionados con un riesgo genético de autoinmunidad con tratamiento inmunológico son: asma, pancreatitis, artritis reumatoidea, diabetes tipo 1 y vitíligo.³⁰ La administración combinada de bloqueadores PD-1 y anti CTLA-4 puede exhibir incremento de aspartato aminotransferasa, lipasa, alanina aminotransferasa; todas coexisten asintóticamente.³¹

La mayor parte de los efectos adversos encontrados en diversos estudios está muy relacionada con irAEs (*immune-related adverse events*), éstas clasifican la gravedad de toxicidad de acuerdo con la escala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).³² Las escalas se dividen en cinco grados, el último grado representa muerte generada por toxicidad, el manejo individual de cada grado se describe en el **Cuadro 1**.

Los efectos adversos más comunes en los grados 1 y 2 están relacionados con los sistemas dermatológicos, gastrointestinales, endocrinológicos y neurológicos de más frecuente a menos; no obstante, en los grados 3 a 5 se encuentran los síntomas gastrointestinales, endocrinológicos, pulmonares y dermatológicos.³³

Toxicidad dermatológica

A nivel dermatológico se encuentra frecuentemente erupción cutánea maculopapular, prurito y dermatitis bulosa.³⁴ La erupción cutánea y el prurito suelen aparecer en el 4 al 22% de los pacientes tratados. Estas enfermedades pueden dividirse según su nivel de complejidad en leves (grado 1) cuando afectan menos del 10% de la superficie corporal, moderadas (grado 2) cuando afectan entre el 10 y el 30% y severas (grado 3) cuando afectan más del 30% de superficie corporal.^{34,35}

Cuadro 1. Tratamiento genérico de los efectos adversos relacionados con inmunidad

Clasificación CTCAE	Terapia inmunológica	Administración de corticosteroides	Fármacos inmunosupresores	Manejo del paciente
Grado 1	Continuar	No recomendado	No recomendado	Ambulatorio
Grado 2	Suspender temporalmente	Tópico oral 0.5-1 mg/kg al día	No recomendado	Ambulatorio
Grado 3	Suspender temporalmente y contemplar retomar según riesgos	IV 1-2 mg/kg al día	Valorar tras 3-4 días de corticosteroides sin mejoría. Interconsulta con especialidad de órgano afectado	Hospitalización
Grado 4	Suspender permanentemente	IV 1-2 mg/kg al día	Valorar tras 3-4 días de corticosteroides sin mejoría. Interconsulta con especialidad de órgano afectado	Hospitalización o UCI

CTCAE: *Common terminology criteria for adverse events*; UCI: unidad de cuidados intensivos; IV: intravenoso.

La erupción cutánea maculopapular habitualmente afecta al tronco superior y en algunas ocasiones puede coexistir con prurito.³⁵ La erupción cutánea leve se trata con corticosteroides tópicos de potencia moderada, antihistamínicos orales y emolientes; la moderada se trata con corticosteroides tópicos de potencia alta, prednisona 0.5-1 mg/kg al día, antihistamínicos orales y emolientes; finalmente la erupción cutánea grave tiene el mismo manejo que la moderada; sin embargo, es de importancia una consulta urgente con el servicio de dermatología.³⁴

Para el manejo del prurito leve se administran corticosteroides de alta potencia; para el del moderado, además de corticosteroides de alta potencia, antihistamínicos orales y para el tratamiento del severo se prescribe prednisona en una dosis de 0.5-1 mg/kg al día, agonistas gabaérgicos con gabapentina y pregabalina.³⁴ En el caso de la dermatitis bulosa leve, se da tratamiento con corticosteroides tópicos de alta potencia y en las manifestaciones moderadas y severas se recomienda prednisona a dosis de 0.5-1 mg/kg al día junto con una derivación urgente para evaluación dermatológica.³⁴

Relación de tratamiento con autoinmunidad y efectos adversos hematológicos

Al considerar los principales efectos adversos relacionados con el tratamiento con terapia inmunológica, debe tenerse en cuenta la autoinmunidad inducida, que llega a afectar diversas glándulas y tejidos cutáneos por la hiperactivación de células inmunitarias, como los linfocitos T e interleucinas que median la destrucción de tejidos e inflamación; en algunos casos se evidencia daño de glándulas tiroideas por destrucción autoinmunitaria, en otros casos se han evidenciado lesiones dermatológicas y daños pancreáticos por la misma causa.²⁴

La gran mayoría de los efectos adversos se relacionan con la administración de bloqueadores de la PD-1, generando la mayor parte de las repercusiones autoinmunitarias causantes de daños multisistémicos que pueden llegar a complicar los tratamientos; sin embargo, la administración de los bloqueadores de receptor CTLA-4 también pueden causar complicaciones relacionadas o muy similares, pero con menor incidencia.²⁴

Al realizar una revisión de efectos adversos relacionados con el sistema hematológico, se evidencia alta incidencia de alteraciones, como la anemia hemolítica de origen autoinmunitario en un gran número de pacientes tratados con inhibidores de este tipo, por otro lado otras complicaciones menos frecuentes son: activación de linfocitos t circulantes por sangre que atacan sus propios antígenos, anemia hipoproliferativa mediada por autoinmunidad, púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia y coagulación intravascular diseminada; todas relacionadas con la administración de anti-CTLA-4 y PD-1.³⁶ Se ha evidenciado que los efectos adversos comúnmente ocurren al combinar tratamientos; sin embargo, muchos de estos eventos son reversibles al finalizar o suspender el tratamiento; el porcentaje general de aparición de efectos adversos ronda el 34% tomando en cuenta todos los efectos que puede producir; sin embargo, en pacientes con enfermedades autoinmunitarias de base, como dermatitis atópica, pueden padecer exacerbaciones de la enfermedad y este porcentaje puede ser más alto.^{37,38}

Por último, en los efectos nocivos más comunes de grado 3 y 4 de CTCAE se destacan enfermedades como la trombocitopenia inmunitaria, pancitopenia y neutropenia con mortalidad general del 14%; posteriormente se hará una breve explicación de hallazgos frecuentes en estas enfermedades.³⁹

La anemia trombocitopénica puede cursar con aumento de las concentraciones séricas de receptor soluble de interleucina 2, ferritina, triglicéridos y suele manifestarse con síntomas poco comunes o hemorrágicos, que pueden ser de ayuda diagnóstica por formas clínicas o de laboratorio; se ha demostrado alta efectividad con la administración de esteroides al tratar este efecto.^{40,41}

La manifestación clínica de la pancitopenia es generalmente grado 3, la citopenia puede llegar a ser prolongada y en la mayoría de los casos requiere transfusiones sanguíneas, factores de crecimiento hematopoyético, corticosteroides y ciclosporinas para su tratamiento.³⁹

La mayoría de los casos de neutropenia ocurre en un cuadro grado 4 con recuentos de neutrófilos cercanos a 0/mm³, con límites de aparición entre 3 y 57, donde se evidencian linfocitos granulares grandes junto con anticuerpos antineutrófilos en suero; esta enfermedad puede tratarse con ayuda de factor estimulante de colonias de granulocitos, corticosteroides y ciclosporina.³⁹

El manejo de la pancitopenia y la neutropenia consta de corticosteroides a dosis de 1.5 mg/kg al día durante 15 días consecutivos, posteriormente se puede apoyar con transfusión de glóbulos rojos si es necesario, administrada con cuidado y después del inicio de esteroides a dosis de 1 mg/kg al día; en caso de respuesta incompleta a los esteroides el día 15, se tiene la alternativa de 1 g/kg de inmunoglobulina intravenosa por un día.³⁹

La mayor parte de los efectos adversos que ocurren en el sistema hematológico son grado 1 y 2, éstos se manifiestan de manera transitoria durante el curso del tratamiento; sólo en casos excepcionales es necesario suspender el tratamiento y los efectos adversos desaparecen posterior a esto.⁴⁰ Actualmente no se dispone de un tratamiento aprobado contra la anemia causada por estos medicamentos. El tratamiento sugerido en algunos estudios de la anemia consta de 2 unidades de transfusiones sanguíneas y dosis de esteroides en pulso administrando 1000 mg de metilprednisolona intravenosa al día durante 3 días. Luego puede trasladarse a 1 mg/kg al día de prednisona oral y una posterior reducción gradual durante un periodo de varias semanas según la evolución.^{40,41}

CONCLUSIONES

La terapia inmunológica tiene elementos de valor, importantes para el manejo de enfermedades, como el melanoma y el carcinoma basocelular; sin embargo, la administración de estos medicamentos ha revelado alta incidencia de efectos adversos relacionados con autoinmunidades, que afectan e involucran el sistema endocrino en algunos ejes, glándulas, la piel y en una gran cantidad de casos el sistema hematológico. Estas terapias demuestran un gran avance vinculado con el tratamiento del cáncer y pueden tener un uso multisistémico importante para el tratamiento de diferentes enfermedades relacionadas con un objetivo genético conocido por el personal médico.

Deben tenerse en cuenta enfermedades subyacentes antes de prescribir esta terapia, con el fin de realizar la combinación de tratamiento adecuada sin afectar la salud del paciente.

Agradecimientos

A la docente Lina Martínez Sánchez por la orientación, dedicación y paciencia al momento de revisar el manuscrito.

Agradecimiento adicional a los integrantes de la Línea de Hematología de la Universidad Pontificia Bolivariana por el acompañamiento e interés.

REFERENCIAS

1. Kwak H Bin, Park J, Kim HU, Nam KH, et al. Cutaneous carcinoma: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 11 Korean cases. *J Korean Med Sci* 2019; 34 (1): 1-10. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e5.
2. Perez MI. Skin Cancer in Hispanics in the United States. *J Drugs Dermatol* 2019; 18 (3): s117-20.
3. Lacey J, Lomax AJ, McNeil C, Marthick M, et al. A supportive care intervention for people with metastatic melanoma being treated with immunotherapy: a pilot study assessing feasibility, perceived benefit, and acceptability. *Support Care Cancer* 2019; 27 (4): 1497-507. doi: 10.1007/s00520-018-4524-3.
4. Galliverti G, Wulschleger S, Tichet M, Murugan D, et al. Myeloid cells orchestrate systemic immunosuppression, impairing the efficacy of immunotherapy against HPV+ cancers. *Cancer Immunol Res* 2020; 8 (1): 131-145. doi: 10.1158/2326-6066.
5. Durmus Ucar AN, Durmus Kocaaslan FN, Salman A, Demirkesen C, et al. Staged surgical excision in the treatment of high-risk basal cell carcinomas of the head and neck region. *J Cutan Med Surg* 2019; 23 (3): 258-64. doi: <https://doi.org/10.1177/1203475418820868>.
6. Ribas A, Lawrence D, Atkinson V, Agarwal S, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med* 2019; 25 (6): 936-40. doi: 10.1038/s41591-019-0476-5.
7. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (2): 511-21. doi: 10.1007/s00432-018-2819-x.
8. Kondo RN, Gon ADS, Pontello Junior R. Recurrence rate of basal cell carcinoma in patients submitted to skin flaps or grafts. *An Bras Dermatol* 2019; 94 (4): 442-5. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198298>.
9. Testori AAE, Blankenstein SA, van Akkooi ACJ. Surgery for metastatic melanoma: an evolitestog concept. *Curr Oncol Rep* 2019; 21 (11): 1-7. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198298.
10. Vuong K, Armstrong BK, McGeechan K, Cust AE. Personalized melanoma risk assessments and tailored prevention advice: A pragmatic randomized controlled trial in Australian general practice. *Fam Pract* 2019; 36 (2): 237-46. doi: 10.1093/fampra/cmy040.
11. Morgan HJ, Benketah A, Olivero C, Rees E, et al. Human basal cell carcinoma: the induction of anagen hair follicle differentiation. *Clin Exp Dermatol* 2019; 1-9. doi: 10.1111/ced.14108.
12. Lin MJ, Xie C, Pan Y, Jalilian C, et al. Dermoscopy improves diagnostic accuracy for clinically amelanotic nodules. *Australas J Dermatol* 2019; 60 (1): 45-9. doi: 10.1111/ajd.12902.
13. Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, Hendriks MP, et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (5): 825-31. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.225.
14. de Freitas CAF, Santos AN, Bittner GC, Sanabria BD, et al. Nonmelanoma skin cancer at critical facial sites: Results and strategies of the surgical treatment of 102 patients. *J Skin Cancer* 2019; 2019: 4798510. doi: 10.1155/2019/4798510.
15. Larese F, Buric M, Fluehler C. UV exposure, preventive habits, risk perception, and occupation in NMSC patients: A case-control study in Trieste (NE Italy). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019; 35 (1): 24-30. doi: 10.1111/phpp.12417.
16. Yélamos O, Braun RP, Liopyris K, Wolner ZJ, et al. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic

- diagnosis of skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80 (2): 365-77. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.072.
17. Afrang N, Honardoost M. Cell cycle regulatory markers in melanoma: New strategies in diagnosis and treatment. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 96. doi: 10.34171/mjiri.33.96.
 18. Kreft S, Gesierich A, Eigentler T, Franklin C, et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. *Eur J Cancer* 2019; 116: 207-15. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.015.
 19. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med* 2019; 25 (6): 941-6. doi: 10.1038/s41591-019-0448-9.
 20. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from the phase IIIb/IV CheckMate 511 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37 (11): 867-75. doi: 10.1200/JCO.18.01998.
 21. Petrelli F, De Stefani A, Trevisan F, Parati C, et al. Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 144: 102830. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102830.
 22. Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, Pánczél G, et al. Efficacy of vemurafenib treatment in 43 metastatic melanoma patients with BRAF mutation. Single-institute retrospective analysis, early real-life survival data. *Pathol Oncol Res* 2019; 25 (1): 45-50. doi: 10.1007/s12253-017-0324-1.
 23. Li X, Wang R, Fan P, Yao X, et al. A comprehensive analysis of key immune checkpoint receptors on tumor-infiltrating T cells from multiple types of cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 1066. doi: 10.3389/fonc.2019.01066.
 24. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (3): 337-45. doi: 10.1007/s40618-019-01112-8.
 25. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 2019; 25 (3): 477-86. doi: 10.1038/s41591-018-0337-7.
 26. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Lorusso D, et al. Investigating the role of immunotherapy in advanced/ recurrent female genital tract melanoma: A preliminary experience. *J Gynecol Oncol* 2019; 30 (6): 1-8. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e94.
 27. Moya-Plana A, Herrera Gómez RG, Rossoni C, Derclé L, et al. Evaluation of the efficacy of immunotherapy for non-resectable mucosal melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68 (7): 1171-8. doi: 10.1007/s00262-019-02351-7.
 28. Muto Y, Kitano S, Tsutsumida A, Namikawa K, et al. Investigation of clinical factors associated with longer overall survival in advanced melanoma patients treated with sequential ipilimumab. *J Dermatol* 2019; 46 (6): 498-506. doi: 10.1111/1346-8138.14865.
 29. Kehl KL, Yang S, Awad MM, Palmer N, et al. Pre-existing autoimmune disease and the risk of immune-related adverse events among patients receiving checkpoint inhibitors for cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68 (6): 917-26. doi: 10.1007/s00262-019-02321-z.
 30. Chat V, Ferguson R, Simpson D, Kazlow E, et al. Autoimmune genetic risk variants as germline biomarkers of response to melanoma immune-checkpoint inhibition. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68 (6): 897-905. doi: 10.1007/s00262-019-02318-8.
 31. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (2): 239-53. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30765-4.
 32. Michot J, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-48. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
 33. Majem M, García-Martínez E, Martínez M, Muñoz-Couselo E, et al. SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Transl Oncol* 2020; 22 (2): 213-22. doi: 10.1007/s12094-019-02273-x.
 34. Vidal Lopez C, Ríos Quito GL, Salom Garrigues C, Pellicer Sanahuja AI. Efectos adversos de la inmunoterapia oncohematológica: implicaciones para la Atención Primaria y la continuidad asistencial. *Semergen* 2020; 46 (1): 60-7. doi: 10.1016/j.semerg.2019.07.005.
 35. Choi J, Lee SY. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Immune Netw* 2020; 20 (1): e9. doi: 10.4110/in.2020.20.e9.
 36. Davis EJ, Salem J, Young A, Green JR, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Oncologist* 2019; 24 (5): 584-8. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0574.
 37. Bahig H, Aubin F, Stagg J, Gologan O, et al. Phase I/II trial of durvalumab plus tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 1-15. doi: 10.1186/s12885-019-5266-4.
 38. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (1): 155-72. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022.
 39. Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer* 2019; 12c2: 72-90. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.014.
 40. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, et al. The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. *Oncologist* 2012; 17 (5): 715-24. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0024.
 41. Khan U, Ali F, Khurram MS, Zaka A, et al. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 15. doi: 10.1186/s40425-017-0214-9.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la toxicidad dermatológica por la administración de la terapia inmunológica?
 - a) exantema maculopapular, prurito y dermatitis bulosa
 - b) vesículas pruriginosas
 - c) pápulas y vesículas eritematosas
 - d) máculas necróticas
2. ¿Cómo se trata la erupción cutánea leve?
 - a) corticosteroides tópicos de potencia alta y prednisona 0.5-1 mg/kg al día
 - b) corticosteroides tópicos de potencia moderada, antihistamínicos orales y emolientes
 - c) corticosteroides tópicos de potencia alta, prednisona 0.5-1 mg/kg al día, antihistamínicos orales y emolientes
 - d) se trata igual que la erupción cutánea moderada
3. ¿Cómo se trata la dermatitis bulosa moderada?
 - a) prednisona 0.5-1 mg/kg al día junto con una derivación urgente para evaluación dermatológica
 - b) prednisona 2 mg/kg al día
 - c) prednisona 1.5 mg/kg al día junto con una derivación urgente para evaluación dermatológica
 - d) prednisona 2.5 mg/kg al día junto con una derivación urgente para evaluación dermatológica
4. Según la clasificación de erupción cutánea ¿cuál de las siguientes es correcta?
 - a) leves (grado 1) cuando afectan menos del 20% de la superficie corporal
 - b) leves (grado 2) cuando afectan menos del 10% de la superficie corporal
 - c) leves (grado 1) cuando afectan menos del 30% de la superficie corporal
 - d) severas (grado 3) cuando afectan más del 30% de superficie corporal
5. ¿Cuál de los siguientes son efectos adversos dermatológicos de la terapia inmunológica?
 - a) el exantema maculopapular; habitualmente afecta al tronco superior y nunca coexiste con prurito
 - b) el exantema maculopapular habitualmente afecta el tronco inferior
 - c) el prurito leve se trata con corticosteroides de alta potencia
 - d) el exantema y el prurito suelen aparecer en el 4 al 22% de pacientes tratados
6. ¿Cuál es la alteración con mayor incidencia relacionada con la administración de anti-CTLA-4 y PD-1 en el sistema hematológico?
 - a) anemia hemolítica de origen autoinmunitario
 - b) anemia aplásica
 - c) anemia hipoproliferativa mediada por autoinmunidad
 - d) linfocitosis hemofagocítica
7. ¿Qué tejidos o glándulas pueden sufrir daño debido a la autoinmunidad inducida por la administración de terapia inmunológica?
 - a) glándulas paratiroides, piel y riñones
 - b) glándulas suprarrenales, piel e hígado
 - c) glándulas sudoríparas y piel
 - d) glándula tiroidea, piel y páncreas
8. ¿Con qué factor están relacionados la mayor parte de los efectos adversos hematológicos relacionados con autoinmunidad?
 - a) administración de bloqueadores de la PD-1

- b) administración de bloqueadores de receptor CTLA-4
 - c) falta de combinación de tratamientos
 - d) suspensión del tratamiento
9. ¿Cuáles son las recomendaciones según los efectos adversos relacionados con inmunidad de un paciente grado 1 en la clasificación CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)?
- a) suspender temporalmente la terapia inmunológica, no se recomiendan los corticosteroides ni fármacos inmunosupresores.
 - b) suspender permanentemente la terapia inmunológica, se recomienda la administración de corticosteroides y de fármacos inmunosupresores
 - c) continuar con la terapia inmunológica, se recomiendan corticosteroides y fármacos inmunosupresores
 - d) continuar la terapia inmunológica, no se recomiendan corticosteroides ni fármacos inmunosupresores
10. ¿Cuál es el grado de la clasificación CTCAE en el que se suspende la terapia inmunológica permanentemente y se maneja en hospitalización o UCI según el tratamiento genérico de los efectos adversos relacionados con inmunidad?
- a) grado 1
 - b) grado 2
 - c) grado 3
 - d) grado 4

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2023 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2024