



TESIS DE DOCTORADO

**Evaluación del impacto de los eventos
adversos cutáneos en la calidad de
vida de los pacientes oncológicos que
reciben tratamiento antineoplásico**

Hae Jin Suh Oh

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2020





DECLARACIÓN DE LA AUTORA DE LA TESIS

Evaluación del impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico

Hae Jin Suh Oh

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1. La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2. De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3. La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
4. Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, 20 de Julio de 2020

Fdo. Hae Jin Suh Oh





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Evaluación del impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico

D. Manuel Pereiro Ferreirós

Dña. Ángeles Flórez Menéndez

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña. **Hae Jin Suh Oh**, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la Universidad de Santiago de Compostela (USC), y que como directores de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015, de 1 de octubre, de Régimen Jurídico del Sector Público.

En Santiago de Compostela, 20 de Julio de 2020

Fdo. Manuel Pereiro Ferreirós

Fdo. Ángeles Flórez Menéndez





CONFLICTO DE INTERESES

La doctoranda Hae Jin Suh Oh declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con esta tesis de doctorado titulada:

Evaluación del impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico

Fdo. Fdo. Hae Jin Suh Oh





A mis seres queridos



AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Manuel Pereiro Ferreirós y Ángeles Flórez Menéndez, por haberme brindado una oportunidad única y proporcionarme todas las facilidades para el desarrollo de este trabajo con unas condiciones inmejorables. Por dedicarme su tiempo, esfuerzo y entusiasmo. Por acompañarme a lo largo de todos estos meses aportando continuamente ideas y dando palabras de ánimo y apoyo en los momentos difíciles.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Médica, en especial a Manuel Constenla, a los que siempre estaré agradecida por haber sido parte fundamental en mi formación tanto personal como profesional.

A mis compañeros del Servicio de Dermatología, en especial a Maribel y Lucía, por su interés en este proyecto, sus aportaciones y su apoyo incondicional.

A mi familia y mis amigas por su paciencia y cariño.

Y a los pacientes que generosamente han dedicado su tiempo y sin los cuales no habría sido posible realizar este trabajo.



CONTENIDOS

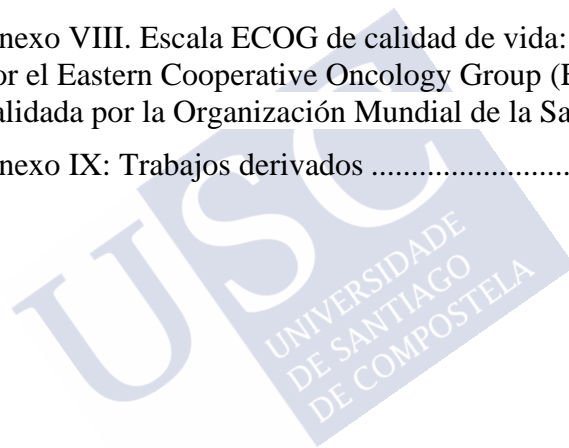
1	Abreviaturas.....	23
2	Resumen.....	27
3	Abstract.....	29
4	INTRODUCCIÓN	31
4.1	El cáncer en cifras	31
4.2	Los fármacos antineoplásicos.....	35
4.2.1	Quimioterapia antineoplásica.....	36
4.2.1.1	Agentes alquilantes	36
4.2.1.2	Sales de platino	37
4.2.1.3	Antimetabolitos.....	38
4.2.1.4	Agentes inhibidores de la topoisomerasa	39
4.2.1.5	Agentes antimicrotúbulo.....	41
4.2.2	Terapias dirigidas.....	43
4.2.2.1	Inhibidores del EGFR	43
4.2.2.2	Inhibidores multiquinasa	44
4.2.2.3	Otros	45
4.2.3	Inmunoterapia	46
4.2.3.1	Estimulación inmunitaria.....	47
4.2.3.2	Inhibidores de puntos de control inmunitario ..	48
4.2.3.3	Terapia con virus oncolíticos.....	49
4.2.3.4	Terapia de transferencia de células T	50
4.3	Los eventos adversos cutáneos.....	50
4.3.1	Eritema tóxico de la quimioterapia	51
4.3.2	Reacciones de reactivación o fenómeno <i>recall</i>	52

4.3.3	Fotosensibilidad.....	53
4.3.4	Alteraciones ungueales.....	53
4.3.5	Alteraciones pigmentarias.....	54
4.3.6	Erupción papulopustulosa.....	55
4.3.7	Reacción cutánea mano-pie.....	56
4.3.8	Neoplasias inducidas.....	57
4.3.9	Alopecia.....	58
4.3.10	Xerosis y prurito.....	59
4.3.11	<i>Rash</i> y otras reacciones cutáneas.....	59
5	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	61
6	OBJETIVOS.....	63
6.1	Objetivo principal.....	63
6.2	Objetivos secundarios.....	63
7	MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
7.1	Diseño.....	65
7.2	Población de estudio.....	65
7.2.1	Población diana.....	65
7.2.2	Población accesible.....	65
7.2.3	Criterios de selección.....	66
7.2.3.1	Criterios de inclusión.....	66
7.2.3.2	Criterios de exclusión.....	66
7.3	Muestreo y reclutamiento.....	66
7.3.1	Muestreo.....	66
7.3.2	Reclutamiento.....	67
7.4	Procedimientos.....	67

7.4.1	Consentimiento informado.....	67
7.4.2	Selección y evaluación de los pacientes	67
7.4.3	Anamnesis y exploración física	67
7.4.4	Cuestionarios de calidad de vida.....	68
7.5	Aspectos ético-legales	68
7.6	Tamaño total de la muestra	69
7.7	Mediciones y variables.....	70
7.7.1	Variable principal.....	70
7.7.2	Variables secundarias.....	70
7.8	Gestión y recogida de datos	72
7.9	Aspectos estadísticos.....	72
7.9.1	Análisis descriptivo.....	73
7.9.2	Eventos adversos cutáneos y no cutáneos.....	73
7.9.3	Calidad de vida general y cutánea	73
7.9.4	Determinantes de la calidad de vida	74
8	RESULTADOS	75
8.1	Características generales de la muestra	75
8.2	Eventos adversos cutáneos y no cutáneos	78
8.2.1	Eventos adversos cutáneos.....	78
8.2.2	Eventos adversos no cutáneos.....	88
8.3	Impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida.....	90
8.4	Diferencias en el impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida en función del tipo de tratamiento recibido.....	94

8.5	Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de eventos adversos	97
8.5.1	Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de eventos adversos cutáneos	97
8.5.2	Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de eventos adversos no cutáneos ...	99
8.6	Calidad de vida general en los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico y diferencias en función de la presencia o no de eventos adversos	101
8.6.1	Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de eventos adversos cutáneos	101
8.6.2	Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de eventos adversos no cutáneos	102
8.7	Determinantes de la calidad de vida en los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico	103
9	DISCUSIÓN.....	109
9.1	Hallazgos de nuestro estudio y comentarios.....	110
9.1.1	Características generales de la muestra	110
9.1.2	Eventos adversos	112
9.1.2.1	Eventos adversos cutáneos	112
9.1.2.2	Eventos adversos no cutáneos	115
9.1.3	Calidad de vida.....	115
9.1.3.1	Impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida y diferencias en función del tipo de tratamiento.....	118
9.1.3.2	Otros resultados.....	122
9.2	Limitaciones	125
10	CONCLUSIONES	127
11	REFERENCIAS	129

12 ANEXOS.....	151
12.1 Anexo I: consentimiento informado.....	153
12.2 Anexo II: CAEIG	157
12.3 Anexo III: AEMPS.....	159
12.4 Anexo IV: cuestionario FACT-G.....	163
12.5 Anexo V: cuestionario FACT-EGFRI-18	165
12.6 Anexo VI: cuestionario DLQI.....	167
12.7 Anexo VII: cuestionario SKINDEX-16	169
12.8 Anexo VIII. Escala ECOG de calidad de vida: diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).	171
12.9 Anexo IX: Trabajos derivados	173





ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Agentes alquilantes.....	37
Tabla 2. Fármacos antimetabolitos.....	39
Tabla 3. Inhibidores de topoisomerasa.	40
Tabla 4. Inhibidores de EGFR.....	43
Tabla 5. Otras terapias dirigidas.....	45
Tabla 6. Inmunoterapia activa inespecífica.	47
Tabla 7. Inhibidores de puntos de control inmunitario.....	49
Tabla 8. Características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio.	77
Tabla 9. Eventos adversos cutáneos.	80
Tabla 10. Diferencias en el número y la gravedad de los EACs entre las nuevas terapias y la quimioterapia convencional.....	87
Tabla 11. Eventos adversos no cutáneos.	89
Tabla 12. Impacto de los EACs en la calidad de vida.	91
Tabla 13. Impacto en la calidad de vida en pacientes con EACs relacionados con fármacos inhibidores de EGFR.	92
Tabla 14. Índices de calidad de vida en función del tipo de EAC.....	92
Tabla 15. Diferencias en la calidad de vida en función del número de EACs.....	93
Tabla 16. Diferencias en la calidad de vida en función de la gravedad de los EACs.	93

Tabla 17. Diferencias en la calidad de vida en pacientes que presentaron EACs en función del tipo de tratamiento.	95
Tabla 18. Diferencias en el número de EACs por paciente en función del tipo de tratamiento.	96
Tabla 19. Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de EACs.	97
Tabla 20. Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de EANCs.	99
Tabla 21. Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de EACs.	102
Tabla 22. Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de EANCs.	103
Tabla 23. Relación entre la calidad de vida (FACT-G y subdominios) y características basales.	104
Tabla 24. Determinantes de la calidad de vida en los análisis bivalente y multivariante.	107

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial (ambos sexos).....	32
Figura 2. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en 2020 (ambos sexos, excluyendo cáncer de piel no melanoma).....	33
Figura 3. Evolución en el tiempo de la mortalidad estandarizada por edad y por tumores en España	34
Figura 4. Nuevas terapias: tipo y frecuencia.	76
Figura 5. Eventos adversos cutáneos: tipo y frecuencia.	79
Figura 6. Eritema tóxico de la quimioterapia por paclitaxel.	82
Figura 7. Alteraciones ungueales.....	82
Figura 8. Cambios pigmentarios.....	83
Figura 9. Cambios secundarios a cetuximab	84
Figura 10. Reacción cutánea mano-pie secundaria a regorafenib	85
Figura 11. Eritema exudativo multiforme inducido por vandetanib.....	85
Figura 12. Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por pemetrexed.....	86
Figura 13. Diferencias en el número y gravedad de los EACs en función del tipo de tratamiento	87
Figura 14. Diferencias de la calidad de vida en función del número y gravedad de los EACs.	94
Figura 15. Diferencias en la calidad de vida en función del tipo de tratamiento	96



1 ABREVIATURAS

5-FU	5-fluorouracilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	quinasa de linfoma anaplásico
ARN	ácido ribonucleico
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BCR-ABL	proteína de fusión resultado del cromosoma Philadelphia
BRAF B	rapid accelerated fibrosarcoma
CAEIG	Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia
CAR	receptor de antígeno quimérico
CAR-T	receptor de célula T de antígeno quimérico
CBDESS	dermatitis bilateral con siringometaplasia escamosa ecrina inducida por quimioterapia
CD	cluster of differentiation
CDK	quinasa dependiente de ciclina
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	antígeno 4 del linfocito T citotóxico
CVRS	calidad de vida relacionada con la salud

DLQI	índice dermatológico de calidad de vida
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico
EPP	eritrodisestesia palmoplantar
ERK	extracellular signal-regulated kinase
FACT-G	functional assessment of cancer therapy-general
FDA	Food and Drug Administration
FGFR	receptor de factor de crecimiento de fibroblastos
FLT-3	FMS-like tyrosine kinase 3
GCO	Global Cancer Observatory
HER2	receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HRQoL	health related quality of life
IC	intervalo de confianza
IFN	interferón
IL	interleuquina
INE	Instituto Nacional de Estadística
irAEs	evento adverso inmuno-relacionado
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
MAPK	proteína quinasa activada por mitógeno
MEK	quinasa MAPK/ERK
MHC	complejo mayor de histocompatibilidad
MKI	inhibidores multiquinasa
mTOR	diana de rapamicina en célula de mamífero
MTX	metotrexato
NCI	National Cancer Institute

NK	natural killer
OMS	Organización Mundial de la Salud
PARP	poli-ADP ribosa polimerasa
PD-1	proteína 1 de la muerte celular programada
PD-L1	ligando de la proteína 1 de la muerte celular programada
PDGFR	receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PRO	patient reported outcome
PS (ECOG)	performance status Eastern Cooperative Oncology Group
QT	quimioterapia
RCMP	reacción cutánea mano-pie
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
RET	rearranged during transfection
SCF-1R	receptor del factor estimulante de colonias
TK	tirosina quinasa
TNF	factor de necrosis tumoral
UVA	ultravioleta A
UVB	ultravioleta B
VEGF	factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGFR	receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
vs.	versus



2 RESUMEN

El cáncer sigue representando una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, pero gracias a los avances en el conocimiento de la biología tumoral y al desarrollo de nuevos fármacos la enfermedad tiende en muchos casos a cronificarse. En este contexto el mantenimiento de la calidad de vida cobra más importancia si cabe y conocer el impacto de los eventos adversos puede ser decisivo en el manejo de los pacientes oncológicos.

Actualmente no disponemos de datos extensos que nos permitan conocer en qué medida pueden afectar los eventos adversos cutáneos a la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico en la práctica clínica habitual y dado que desconocemos dicho impacto en nuestro medio hemos decidido llevar a cabo el presente estudio. Se trata de un estudio observacional en el cual, a diferencia de otros trabajos publicados, se han utilizado múltiples herramientas para medir la calidad de vida, se han recogido los datos referentes a los eventos adversos cutáneos y no cutáneos y se han incluido también pacientes que no presentaron ningún tipo de evento adverso.

En nuestro estudio observamos que los eventos adversos cutáneos pueden afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes y que dicho efecto no fue dependiente del tipo de tratamiento recibido. Los eventos adversos cutáneos más frecuentes fueron el prurito, la xerosis, la eritrodisestesia palmoplantar y la alopecia; no obstante, los que mayor impacto negativo tuvieron en la calidad de vida fueron las toxicidades cutáneas que afectaron a las manos y los pies, el grupo de

reacciones cutáneas de especial interés englobadas bajo el término *rash* y la erupción papulopustulosa. También asociaron una peor calidad de vida los pacientes con mayor número o gravedad de los eventos adversos cutáneos. Asimismo, los pacientes que presentaron eventos adversos (cutáneos o no cutáneos) presentaron una peor calidad de vida en las esferas emocional y del estado físico general de salud. En el análisis multivariante, los pacientes con estadios de la enfermedad más avanzados, los que presentaron un peor estado general medido mediante la escala ECOG y el sexo femenino asociaron una peor calidad de vida, por el contrario, haber recibido tratamiento profiláctico para posibles eventos adversos cutáneos se asoció a una mejor calidad de vida.

Nuestros resultados refuerzan la importancia de recordar que los pacientes oncológicos precisan un abordaje integral que se centre no sólo en el control de la enfermedad, sino que tenga también en cuenta posibles necesidades no cubiertas detectadas mediante cuestionarios de calidad de vida. Un enfoque multidisciplinar, así como proporcionar a los pacientes información adecuada sobre la prevención y el manejo de los eventos adversos puede ayudar a minimizar el impacto negativo en la calidad de vida y en el pronóstico de la enfermedad.

3 ABSTRACT

Cancer continues to represent one of the main causes of morbidity and mortality in the world, but thanks to advances in the knowledge of tumor biology and the development of new drugs, the disease tends to become chronic in many cases. In this context, the maintenance of quality of life becomes even more important, and knowing the impact of adverse events can be decisive in the management of cancer patients.

Currently, we do not have extensive data to know to what extent cutaneous adverse events may affect the quality of life of patients receiving antineoplastic treatment in routine clinical practice, and given that we do not know this impact in our environment, we have decided to carry out the present study. This is an observational study in which, unlike other published works, multiple tools have been used to measure quality of life, data regarding cutaneous and non-cutaneous adverse events have been collected and patients that did not present any type of adverse event have also been included.

In our study we observed that cutaneous adverse events can negatively affect the quality of life of patients and this effect was not related to the type of treatment received. The most frequent cutaneous adverse events were pruritus, xerosis, palmoplantar erythrodysesthesia and alopecia; however, those that had the greatest negative impact on quality of life were skin toxicities that affected the hands and feet, the group of skin reactions of special interest included under the term rash, and papulopustular eruption.

Patients with a greater number or severity of cutaneous adverse events also associated a worse quality of life. Likewise, patients who presented adverse events (cutaneous or non-cutaneous) had a poorer quality of life in the emotional sphere and in the general physical state of health. In the multivariate analysis, patients with advanced stages of the disease, worse performance status measured by the ECOG scale and the female sex associated a poorer quality of life; on the contrary, having received prophylactic treatment for possible cutaneous adverse events was associated with a better quality of life.

Our results highlight the importance of remembering that cancer patients require a comprehensive approach that focuses not only on disease control, but also takes into account possible unmet needs detected by quality of life questionnaires. A multidisciplinary approach, as well as providing patients with adequate information about prevention and management of adverse events, can help minimize the negative impact on quality of life and disease prognosis.

4 INTRODUCCIÓN

4.1 EL CÁNCER EN CIFRAS

El cáncer representa una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro medio y según datos del Global Cancer Observatory (GCO), se estima que la incidencia continuará aumentando en las próximas dos décadas(1) (figura 1).

Esta tendencia en la incidencia puede deberse al aumento y el envejecimiento de la población, a la detección precoz o a la exposición a factores de riesgo como por ejemplo el tabaco, la radiación ultravioleta, el alcohol, los contaminantes ambientales, el sedentarismo o la obesidad.

Si tenemos en cuenta los datos en cuanto a la incidencia a nivel mundial del año 2018, los tumores más frecuentes fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata y cáncer gástrico(2).

Los datos procedentes de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) nos muestran que los tumores más frecuentes en la estimación de la incidencia en 2020 para ambos sexos (excluyendo los casos de cáncer cutáneo no melanoma) serán los siguientes: colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria (figura 2). Si tenemos en cuenta los datos separados por sexos, los tumores más frecuentes en varones serán los de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria; en las mujeres los más frecuentes serán los tumores de mama, colon y recto, y pulmón(3, 4).

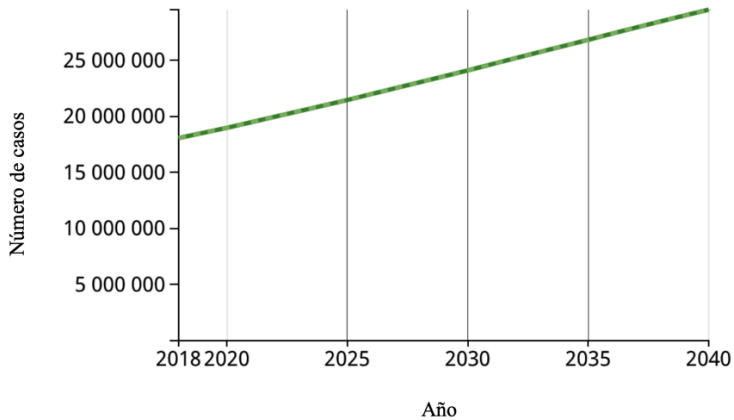


Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial (ambos sexos). Fuente GLOBOCAN 2018: Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2019.

A nivel global el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y en concreto, datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) cifran en 9,6 millones las muertes relacionadas con tumores en el año 2018. Los tumores responsables del mayor número de muertes a nivel mundial son los siguientes: pulmón, colon y recto, gástrico y hepatocarcinoma(5).

En España la información procedente del Instituto Nacional de Estadística (INE) confirma que los tumores son la segunda causa de muerte por detrás de las enfermedades cardiovasculares, siendo los tumores la primera causa de muerte en varones y la segunda causa en las mujeres. En concreto, los tumores responsables del mayor número de fallecimientos por cáncer fueron el cáncer de pulmón seguido del cáncer de colon, y si tenemos en cuenta los datos por sexos, en varones destaca en primer lugar el cáncer de pulmón seguido del cáncer de colon y en mujeres el cáncer de mama seguido del cáncer de pulmón(6).



Figura 2. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en 2020 (ambos sexos, excluyendo cáncer de piel no melanoma).

Afortunadamente, a pesar de esa tendencia al aumento en el número de casos nuevos diagnosticados y de que la cifra de mortalidad sigue siendo elevada para algunos tumores, la mortalidad por cáncer ha disminuido en las últimas décadas y esta mejora en la supervivencia podría explicarse por factores como los avances terapéuticos o las campañas de detección precoz(7).

La mortalidad por cáncer en España también ha disminuido en las últimas décadas y se equipara al resto de países de nuestro entorno (figura 3).

No obstante, no debemos olvidar que según los datos publicados por la OMS, hasta un tercio de los fallecimientos por cáncer se deben a factores evitables (tabaco, alcohol, infecciones, sedentarismo, hábitos dietéticos, radiación ultravioleta), y por ello se debería realizar especial hincapié en las campañas de prevención, promoción y educación en salud.

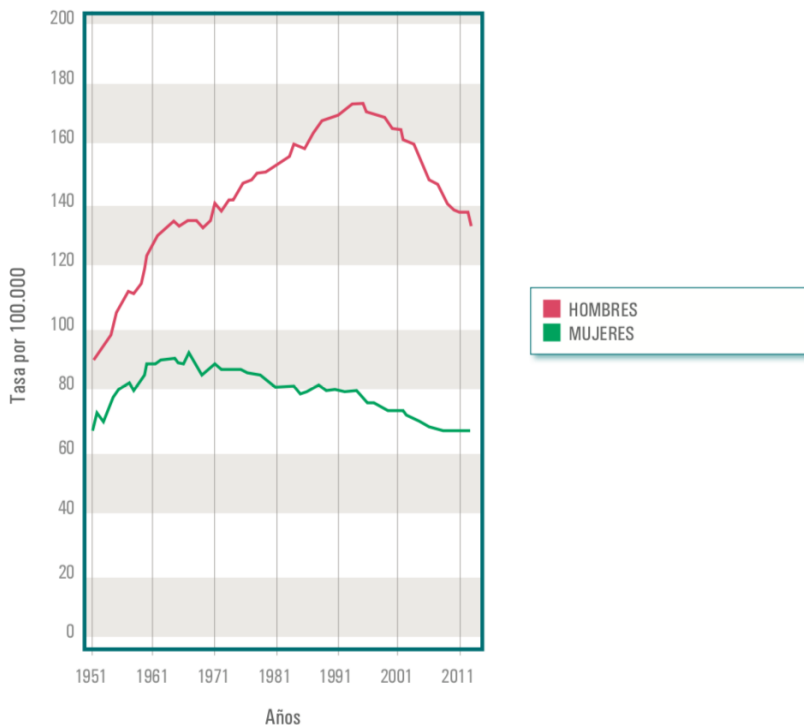


Figura 3. Evolución en el tiempo de la mortalidad estandarizada por edad y por tumores en España (fuente: IARC International Agency for Research on Cancer 19.01.2019).

4.2 LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Los avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer están permitiendo el desarrollo de nuevas terapias, no sólo basadas en una clasificación anatómica o histológica, sino en tratamientos dirigidos a dianas moleculares cada vez más específicas con el fin de poder ofrecer a los pacientes la posibilidad de una terapia individualizada.

En la actualidad disponemos de un amplio arsenal terapéutico que incluye, además de la cirugía, radioterapia, hormonoterapia o tratamientos de soporte, a los fármacos quimioterápicos clásicos, las terapias dirigidas y la inmunoterapia.

La siguiente clasificación no pretende ser una revisión exhaustiva de los diferentes fármacos disponibles sino una revisión de los más representativos, centrándonos fundamentalmente en los quimioterápicos clásicos, las terapias dirigidas y la inmunoterapia. Tampoco comentaremos en profundidad la multitud de indicaciones, posologías, esquemas, interacciones y efectos adversos de cada uno de ellos puesto que excede el objetivo de este capítulo, aunque sí se revisarán con mayor detenimiento las toxicidades cutáneas en el apartado correspondiente.

Esta clasificación puede resultar artificial dado que el cáncer es una enfermedad compleja en la cual existen innumerables alteraciones y con vías moleculares que en su mayoría están interrelacionadas entre sí. No obstante, se ha realizado así por motivos prácticos y sin olvidar que los avances en la base molecular y la genética del cáncer pueden conllevar cambios en el estado del conocimiento.

4.2.1 Quimioterapia antineoplásica

Clásicamente se considera quimioterapia al tratamiento dirigido contra el ácido desoxirribonucleico (ADN), ya sea por interacción directa con el ADN o por mecanismos indirectos a través de moléculas reguladoras de su función.

Su toxicidad se debe fundamentalmente a su mecanismo de acción inespecífico, siendo los tejidos con mayor tasa de recambio celular los más vulnerables a la misma, como por ejemplo la médula ósea o el epitelio de la mucosa digestiva.

4.2.1.1 Agentes alquilantes

Reaccionan con las bases nitrogenadas del ADN, formando puentes inter e intracatenarios que desestabilizan la doble hélice, lo que en último fin lleva a la muerte celular(8).

Se pueden clasificar según su estructura química (tabla 1) y habitualmente se utilizan en una amplia variedad de neoplasias hematológicas, así como en tumores sólidos, siguiendo diversos esquemas terapéuticos.

La toxicidad limitante de dosis para la mayoría de los fármacos alquilantes es la toxicidad hematológica(9). El potencial emetógeno, la alopecia o la disfunción gonadal, entre otros, pueden variar según las diferentes moléculas. Algunas toxicidades son más características de unos fármacos que de otros. Por ejemplo, la cistitis hemorrágica es característica de la ciclofosfamida y la ifosfamida, la enfermedad venoclusiva hepática del melfalán o el busulfán y el efecto vesicante en caso de extravasación de la dacarbazina o el busulfán(10).

Tabla 1. Agentes alquilantes.

Agentes alquilantes	
Grupo	Fármacos
Derivados de la mostaza nitrogenada	Clorambucilo Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalán Mecloretamina
Aquilsulfonatos	Busulfán
Aziridinas	Tiotepa Mitomicina C
Nitrosureas	Carmustina Lomustina Fotemustina Semustina Estreptozocina
Hidrazinas y derivados tiazinas	Dacarbazina Procarbazina Temozolomida

4.2.1.2 Sales de platino

Los derivados del platino siguen jugando un papel importante dentro de los fármacos antineoplásicos y forman parte de los esquemas terapéuticos de una gran variedad de tumores sólidos.

El cisplatino ejerce su actividad citotóxica a través de su unión al ADN y a diferentes proteínas celulares. Entre sus efectos adversos destacan la nefrotoxicidad (principal toxicidad limitante de dosis), potencial emetógeno, mielosupresión, ototoxicidad y neurotoxicidad, alopecia, disgeusia o esterilidad entre otros(11).

El carboplatino tiene un mecanismo de acción similar al cisplatino pero a diferencia de éste su principal toxicidad es la hematológica

(toxicidad limitante de dosis), siendo menos frecuentes las náuseas y los vómitos, la toxicidad neurológica y renal, y la alopecia(12).

El oxaliplatino también forma aductos de ADN como los otros derivados del platino y su toxicidad limitante de dosis es la neuropatía periférica sensitiva, que puede ser desencadenada o exacerbada por el frío e incluso afectar al área faringolaríngea(13).

4.2.1.3 Antimetabolitos

Los fármacos antimetabolitos son moléculas que interfieren con el metabolismo celular normal de los ácidos nucleicos. Dentro de este grupo se encuentran algunos de los agentes citotóxicos más ampliamente utilizados, y con indicaciones que no sólo se limitan al tratamiento de neoplasias malignas sino también a diversas patologías inflamatorias.

Es una familia que incluye multitud de fármacos (tabla 2), algunos de ellos predominantemente utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas (fludarabina, citarabina, 6-mercaptopurina), y otros fundamentalmente en tumores sólidos (fluoropirimidinas, antifolatos).

Para la mayoría de ellos la toxicidad limitante de dosis es la hematológica. El 5-fluorouracilo (5-FU) tiene un perfil de toxicidad que puede variar según el régimen de tratamiento administrado; por ejemplo, administrado en bolus son más frecuentes la mielosupresión y la mucositis, mientras que en infusión continua son más frecuentes la toxicidad gastrointestinal y la eritrodisestesia palmoplantar, al igual que con la capecitabina(14). En cuanto al metotrexato (MTX), su principal toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión pero no debemos olvidar las toxicidades de órgano: renal, hepática o pulmonar, siendo ésta última independiente de la dosis o la vía de administración(15).

Tabla 2. Fármacos antimetabolitos.

Antimetabolitos	
Grupo	Fármacos
Antifolatos	Metotrexato Pemetrexed Raltitrexed
Análogos de pirimidinas	5-FU Capecitabina, tegafur Gemcitabina Ara-C (arabinósido de citosina)
Análogos de purinas	Tioguanina Fludarabina Cladribina 6-mercaptopurina Azatioprina

4.2.1.4 Agentes inhibidores de la topoisomerasa

Las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en la replicación del ADN. Regulan la topología de las hélices, liberan a las cadenas de la tensión torsional generada por el avance de la horquilla de replicación y así evitan la ruptura de las mismas(16).

En los humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (tipo I, tipo II, tipo III), siendo las de mayor relevancia en el tratamiento del cáncer las del tipo I y II. Existen tres grupos de fármacos que interaccionan con ellas, ya sea de manera exclusiva o por diversos mecanismos: las antraciclinas y sus derivados, epipodofilotoxinas y derivados de la camptocecina (tabla 3).

Tabla 3. Inhibidores de topoisomerasa.

Inhibidores de topoisomerasa	
Grupo	Fármacos
Antraciclinas y derivados	Daunorrubicina Doxorrubicina Idarrubicina Epirubicina Mitoxantrone Doxorrubicinas liposomales
Epipodofilotoxinas	Etopósido Tenipósido
Derivados de camptotecina	Irinotecán Irinotecán liposomal Topotecán

Las antraciclinas son un grupo ampliamente utilizado en la práctica clínica y son antibióticos derivados de la actinobacteria *Streptomyces peucecticus* var. *caesius*.

Las toxicidades limitantes de dosis de este grupo son la mielosupresión y la cardiotoxicidad. Ésta última es la más relevante y puede ser aguda o crónica. La forma aguda es independiente de la dosis y generalmente reversible, sin embargo, la forma crónica ocasiona daños irreversibles y depende de la dosis total acumulada(17).

La encapsulación en liposomas permite mantener la actividad con una disminución significativa de la toxicidad cardíaca. Las doxorubicinas liposomales también se asocian a una reducción significativa de la emesis y la alopecia con respecto a las antraciclinas convencionales, pero a diferencia de éstas últimas, presentan mayor incidencia de mucositis y se asocian a una toxicidad cutánea característica en forma de eritrodisestesia palmoplantar(18).

El principio activo de las epipodofilotoxinas se extrae de una planta (*Podophyllum peltatum*) y ha permitido el desarrollo de dos fármacos sintéticos (etopósido, tenipósido) que se utilizan en el tratamiento de diferentes neoplasias; en concreto el etopósido sigue formando parte de regímenes curativos en el tratamiento de tumores de células germinales. Su toxicidad más frecuente es la medular, seguida de la alopecia o la emesis entre otros(19).

Los derivados de la camptotecina, alcaloide extraído de la planta *Camptotheca acuminata*, se utilizan mayoritariamente en neoplasias sólidas. Del irinotecán cabe destacar que la toxicidad más importante es la diarrea, que puede ser de aparición precoz en las primeras 24 horas, o tardía por irritación directa de la mucosa intestinal. La neutropenia puede ocurrir tanto con irinotecán como con topotecán, pero es más relevante con el segundo; con el irinotecan liposomal, tanto la diarrea como la mielosupresión pueden ser toxicidades frecuentes(20).

4.2.1.5 Agentes antimicrotúbulo

Los microtúbulos son estructuras poliméricas complejas que se forman a partir de dos proteínas citoplasmáticas (alfa-tubulina y beta-tubulina) y juegan un papel importante en múltiples funciones celulares, entre las que destaca la mitosis.

Los agentes antimicrotúbulo tienen actividad frente a diversas neoplasias sólidas y hematológicas; en este grupo se incluyen los alcaloides de la vinca, los taxanos, las epotilonas y las halicondrinas.

Los alcaloides de la vinca derivan de la planta *Catharanthus roseus* y actúan mediante la unión a la tubulina, lo cual provoca la ruptura del huso mitótico, bloqueando así la mitosis(21). Los principales fármacos de este grupo son: vinorelbina, vincristina, vindesina, vinblastina y vinflunina. La principal toxicidad de la

vincristina es la neurológica, ya sea en forma de neuropatía periférica, disfunción autonómica, afectación del sistema nervioso central o afectación de pares craneales. La vinflunina también se asocia con frecuencia a toxicidad neurológica, hematológica y gastrointestinal. Los otros alcaloides de la vinca (vinblastina, vindesina, vinorelbina) son menos neurotóxicos que la vincristina pero su principal toxicidad es la hematológica(22).

Los taxanos son fármacos extraídos de la corteza del tejo (género *Taxus*) y presentan actividad antitumoral fundamentalmente en neoplasias sólidas. Las toxicidades más habituales del docetaxel son la neutropenia, la retención hídrica y la alopecia entre otras; con el paclitaxel son la neuropatía periférica, las alteraciones del ritmo cardíaco, la alopecia o la toxicidad ungueal. El paclitaxel unido a albúmina en forma de nanopartículas (nab-paclitaxel) se asocia a menor incidencia de neutropenia, pero mayor neuropatía periférica en comparación con paclitaxel. Con el cabazitaxel la reacción adversa más frecuente es la neutropenia(23). El trastuzumab-emtansina o T-DM1, es un alcaloide la vinca (emtansina) conjugado con un anticuerpo monoclonal contra HER2 (trastuzumab) que asocia con frecuencia las siguientes toxicidades: trombocitopenia, elevación de transaminasas, astenia, dolor musculoesquelético y cefalea(24).

La ixabepilona es un análogo de la epotilona que promueve la muerte celular estabilizando los microtúbulos. Presenta la ventaja de que no tiene resistencia cruzada con los taxanos y su toxicidad más frecuente es la neuropatía periférica(25).

Las halicondrinas son derivados de la esponja marina *Halichondria okadai*. Dentro de este grupo destaca la eribulina, que actúa secuestrando la tubulina en agregados no funcionantes y con indicación en cáncer de mama metastásico y liposarcoma irresecable; su principal toxicidad es la neutropenia(26).

4.2.2 Terapias dirigidas

Este grupo incluye una amplia variedad de fármacos, con mecanismos de acción, indicaciones terapéuticas y toxicidades muy diversas. Puesto que no es el objetivo de este trabajo realizar un estudio exhaustivo de todos ellos, revisaremos de manera esquemática los principales grupos terapéuticos y sus toxicidades de clase más representativas.

4.2.2.1 Inhibidores del EGFR

El EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es una proteína transmembrana que pertenece a la familia ErbB de receptores de tirosina quinasa (TK). Su dimerización desencadena diferentes cascadas de señalización intracelular, las cuales finalmente regularán actividades como la proliferación, adhesión o migración(27).

Los fármacos anti-EGFR pueden actuar a nivel del dominio extracelular (anticuerpos monoclonales) o a nivel del dominio intracelular TK (inhibidores de tirosina quinasa o ITK) (tabla 4).

Tabla 4. Inhibidores de EGFR.

Inhibidores de EGFR	
Tipo de inhibidor	Fármaco
Anticuerpo monoclonal	Cetuximab Panitumumab Necitumumab
Inhibidor de tirosina quinasa	Erlotinib Gefitinib Osimertinib Afatinib Lapatinib (inhibición dual EGFR y HER2)

Las principales toxicidades de clase asociadas a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR son los efectos adversos cutáneos, la hipomagnesemia o las reacciones infusionales(28); las toxicidades que se asocian a los ITK son las cutáneas, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial o los trastornos oculares(29).

4.2.2.2 Inhibidores multiquinasa

La familia de las proteínas TK abarca a un gran número de proteínas involucradas en vías de señalización intracelulares que regulan procesos tan importantes como son la proliferación, la diferenciación o la apoptosis(30).

Los inhibidores multiquinasa (MKI) son fármacos que actúan a nivel de diferentes dianas moleculares con actividad tirosina quinasa: VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), KIT, RET, BRAF (*B rapid accelerated fibrosarcoma*), FLT-3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*), BCR-ABL, SCF-1R (receptor del factor estimulante de colonias), DDR (receptores del dominio discoidin), FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos)(31).

Algunos de los fármacos pertenecientes a este grupo son: imatinib, sunitinib, sorafenib, vandetanib, regorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, anlotinib.

Tienen indicaciones diversas (neoplasias hematológicas, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, carcinoma de tiroides, carcinoma colorrectal, tumor del estroma gastrointestinal, dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoma de partes blandas) y aunque no tienen exactamente el mismo perfil de toxicidades, podemos destacar las siguientes: hipertensión arterial, cardiotoxicidad, toxicidades cutáneas, digestivas o hepáticas entre otras(32, 33).

4.2.2.3 Otros

En este apartado incluiremos fármacos que actúan frente a distintas dianas moleculares: inhibidores de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER), inhibidores de BRAF, inhibidores de MEK (quinasa MAPK/ERK), inhibidores de ALK (quinasa de linfoma anaplásico), inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en célula de mamífero), inhibidores de CDK (quinasa dependiente de ciclina), inhibidores de PARP (poli-ADP ribosa polimerasa), inhibidores Hedgehog (tabla 5)(31).

Tabla 5. Otras terapias dirigidas.

Otras terapias dirigidas		
Mecanismo de acción	Fármaco	Principales toxicidades
Inhibidores de VEGF	Bevacizumab Ramucirumab	Hipertensión, hemorragia, alteración en cicatrización de heridas
Inhibidores de HER2	Trastuzumab Pertuzumab	Toxicidad cardíaca, reacciones infusionales
Inhibidores de BRAF	Vemurafenib Dabrafenib	Toxicidad cutánea, cefalea, pirexia, artromialgias
Inhibidores de MEK	Trametinib Cobimetinib	Hipertensión, hemorragia, toxicidad cutánea, digestiva, cardíaca, ocular, pirexia
Inhibidores de ALK	Ceritinib Crizotinib Alectinib	Toxicidad hematológica, cardíaca, ocular, digestiva
Inhibidores de mTOR	Temsirolimus Everolimus	Infecciones, toxicidad hematológica, digestiva, cutánea, hiperglucemia, dislipemia, epistaxis
Inhibidores de CDK	Palbociclib Ribociclib	Infecciones, toxicidad hematológica, digestiva, cutánea, elevación de transaminasas
Inhibidores de PARP	Olaparib Niraparib Rucaparib	Toxicidad hematológica, digestiva, cutánea, elevación de creatinina y transaminasas
Inhibidores de Hedgehog	Vismodegib Sonidegib	Disgeusia, alopecia, pérdida de peso, espasmos musculares

4.2.3 Inmunoterapia

William B. Coley observó a finales del siglo XIX que el uso de sobrenadante de determinadas bacterias en el tratamiento de pacientes con cáncer podía asociarse a respuestas(34). Desde entonces, la inmunología y la oncología son dos disciplinas que han estado ligadas y se han evaluado multitud de terapias con mayor o menor resultado. Gracias al mejor conocimiento en los últimos años del sistema inmune y su relación con los procesos involucrados en el desarrollo, progresión y metástasis tumorales, se han realizado numerosos avances que han favorecido la disponibilidad de un amplio arsenal terapéutico. Algunos de estos tratamientos ya se consideran parte fundamental en el manejo de determinadas neoplasias y la continua evolución en la investigación en este campo probablemente supondrá un cambio significativo en el abordaje de los pacientes con cáncer.

La respuesta inmune frente a los tumores es compleja y existen numerosas células y moléculas implicadas, tanto del sistema inmune innato como del adaptativo. Dado que se trata de un tema extenso, mencionaremos de manera muy simplificada los principales actores involucrados en dicha respuesta.

Podemos destacar los siguientes tipos celulares: linfocitos T CD8+ y subclases Th1/Th2 de linfocitos T CD4+ (involucrados en la sinapsis inmune o distinción entre antígenos propios frente a los no propios); macrófagos (responsables de la fagocitosis y disminución de la respuesta inmune para promover la tolerancia); células NK (natural killer; tienen actividad citotóxica sin necesidad de presentación antigénica por parte del complejo mayor de histocompatibilidad o MHC); células T reguladoras y células supresoras de origen mieloide entre muchas otras(35-37).

A continuación, revisaremos de modo resumido las principales opciones inmunoterapéuticas.

4.2.3.1 Estimulación inmunitaria

La estimulación inmunitaria puede ser específica o inespecífica. Un ejemplo de estimulación inmunitaria específica son las vacunas. A lo largo de los años se han realizado numerosos esfuerzos en el desarrollo de vacunas dirigidas frente a diversos tumores, con resultados dispares. Actualmente, la única vacuna terapéutica aprobada es sipuleucel-T para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario(38).

Entre los tratamientos que favorecen una estimulación inmunitaria no específica se encuentran la BCG (bacilo de Calmette-Guerin) y múltiples citoquinas como la interleuquina 2 (IL-2) o el IFN-alfa entre otras (tabla 6).

Tabla 6. Inmunoterapia activa inespecífica.

Inmunoterapia activa inespecífica	
Tipo de citoquina	Función
IL-1 alfa y beta	Activación de linfocitos T Induce producción de IL-2
IL-2	Activación de linfocitos T
IL-4	Activación de linfocitos T helper Estimula proliferación de linfocitos B
IL-6	Estimula linfocitos T Induce producción de IL-2 Incrementa la citotoxicidad
IL-12	Estimula células NK, IFN-gamma, TNF
TNF-alfa	Actividad citotóxica
IFN-alfa y beta	Actividad antiproliferativa, antiangiogénica e inmunomoduladora

De las citoquinas destacaremos el papel del IFN-alfa, puesto que tiene aplicación en la práctica clínica oncológica, tanto en tumores sólidos

(melanoma, cáncer renal, tumor carcinoide, sarcoma de Kaposi) como en neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias, mieloma múltiple).

El IFN-alfa ejerce su papel antitumoral de varias formas: inhibe de forma directa la proliferación y el crecimiento de las células tumorales, modula la respuesta inmune aumentando la expresión de antígenos en la superficie de las células tumorales e inhibe la angiogénesis tumoral(39).

Entre sus toxicidades agudas destacan el síndrome pseudogripal, la astenia, neutropenia o elevación de enzimas hepáticas; entre las crónicas destacan la astenia, alteraciones neuropsiquiátricas, disfunción tiroidea o neuropatía periférica(40).

4.2.3.2 Inhibidores de puntos de control inmunitario

El desarrollo de fármacos inhibidores de puntos de control inmunitario ha supuesto un cambio importante en el escenario terapéutico actual, desplazando en algunos casos a tratamientos basados en citoquinas.

Este grupo de fármacos están dirigidos contra ciertas proteínas presentes en células del sistema inmune o en células tumorales, las cuales controlan la respuesta inmunitaria y que son utilizadas por el tumor como vías inhibitorias para evadir así dicha respuesta.

Destacaremos los siguientes fármacos (tabla 7): anticuerpo monoclonal frente al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), anticuerpos monoclonales frente a la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1), anticuerpos monoclonales frente al ligando de proteína 1 de la muerte celular programada (PD-L1).

Tabla 7. Inhibidores de puntos de control inmunitario.

Inhibidores de puntos de control inmunitario		
Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación
Ipilimumab	Anti-CTLA-4	Melanoma, carcinoma de células renales
Nivolumab	Anti-PD-1	Melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células renales, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, linfoma Hodgkin
Pembrolizumab	Anti-PD-1	Melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, linfoma Hodgkin
Durvalumab	Anti-PD-L1	Cáncer de pulmón no microcítico
Avelumab	Anti-PD-L1	Carcinoma de células de Merkel
Atezolizumab	Anti-PD-L1	Carcinoma urotelial, cáncer de pulmón no microcítico

Las reacciones adversas asociadas a estos fármacos, las conocidas irAEs (*immune related adverse events*)(41), incluyen: erupciones cutáneas, colitis, hepatitis, disfunción endocrina, neumonitis o nefritis entre otras.

En su mayoría son leves y transitorias, pero en algunos casos pueden ser graves, por lo que una detección precoz y un manejo adecuado podrían ayudar a limitar la toxicidad sin comprometer la eficacia.

4.2.3.3 Terapia con virus oncolíticos

La primera terapia oncolítica viral aprobada por la FDA (Food and Drug Administration), talimogene laherparepvec (T-VEC), se ha desarrollado a partir de virus herpes simple tipo 1 modificado genéticamente y además de tener actividad antitumoral, favorece la respuesta inmunitaria(42). Está indicada para pacientes con melanoma

metastásico irresecable y sus principales efectos adversos son: síndrome pseudogripal, astenia, náuseas y dolor en el punto de inyección.

4.2.3.4 Terapia de transferencia de células T

En los últimos años se han realizado avances en un nuevo tipo de inmunoterapia denominada terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cell therapy)(43). La FDA ha aprobado recientemente el tisagenlecleucel (CAR-T anti-CD19) para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda refractaria y el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) refractario, y el axicabtagen ciloleucel para el LBDCG refractario(44). No obstante, a pesar de que las terapias CAR-T están suponiendo una gran revolución y con resultados clínicos muy buenos, aún no se ha extendido su uso y siguen siendo un campo en continua investigación.

4.3 LOS EVENTOS ADVERSOS CUTÁNEOS

Como se ha expuesto anteriormente, en la actualidad disponemos de un amplio arsenal terapéutico con moléculas muy diversas que incluyen desde quimioterápicos clásicos a tratamientos dirigidos frente a nuevas dianas moleculares (terapias dirigidas, inmunoterapia).

Los eventos adversos cutáneos derivados de los fármacos antineoplásicos pueden llegar a ser frecuentes con algunas moléculas, y aunque en la mayor parte de los casos no se presentan como toxicidades cutáneas graves, en ocasiones afectan a la calidad de vida, interfieren en la adherencia al tratamiento o son motivo de modificaciones o interrupciones en el mismo, pudiendo comprometer a su vez el pronóstico y la supervivencia de los pacientes(45).

Dado que la variedad de manifestaciones clínicas puede ser muy amplia y no es el objetivo de este estudio realizar una revisión exhaustiva de todas ellas, nos centraremos en las toxicidades cutáneas más frecuentes y/o características.

4.3.1 Eritema tóxico de la quimioterapia

Bologna y colaboradores propusieron el término eritema tóxico de la quimioterapia con el fin de agrupar una serie de erupciones cutáneas relacionadas con dicho tratamiento y que presentaban cierto grado de solapamiento en cuanto al mecanismo patogénico, la clínica y los hallazgos histopatológicos(46).

Se han utilizado diversos términos para describir este tipo de reacción en función de su presentación clínica y localización anatómica: hidradenitis neutrofílica ecrina, dermatitis bilateral con siringometaplasia escamosa ecrina inducida por quimioterapia (CBDESS)(47), eritema acral (síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar), dismaduración epidérmica, erupción intertriginosa asociada a quimioterapia, “orejas por citarabina”(48). En nuestro estudio hemos decidido utilizar el término eritrodisestesia palmoplantar para hacer referencia a las reacciones cutáneas secundarias a los fármacos quimioterápicos clásicos que afectan a las manos y los pies para poder diferenciarlo del término reacción cutánea mano-pie como veremos más adelante.

El cuadro clínico consiste en la aparición de un eritema inflamatorio, doloroso, simétrico y bilateral que puede localizarse en regiones acras (manos, pies, pabellones auriculares, flexuras, codos, rodillas o área genital). Habitualmente aparece en las primeras semanas de tratamiento, es dosis dependiente y se resuelve con descamación e hiperpigmentación postinflamatoria.

Los principales fármacos quimioterápicos asociados al eritema acral son el 5-FU, capecitabina, citarabina, doxorrubicina liposomal o taxanos, entre otros. No obstante, este tipo de reacción cutánea también se han descrito con moléculas nuevas como vemurafenib o dabrafenib(49).

El tratamiento incluye normas de cuidados generales (evitar traumatismos, uso de guantes para actividades cotidianas, calzado amplio y cómodo, emolientes), corticoide tópico, anestésico tópico y analgesia adecuada. No obstante, en ocasiones es necesario realizar ajustes de dosis, retrasos o incluso interrumpir el tratamiento.

En cuanto a las medidas preventivas, no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con piridoxina. El tratamiento con celecoxib sí disminuye el riesgo de desarrollar eritema acral de grado 2-3, sin embargo algunos autores consideran que el perfil de riesgo-beneficio no es adecuado dado el potencial riesgo de eventos cardiovasculares y sangrado digestivo(50).

4.3.2 Reacciones de reactivación o fenómeno *recall*

Se trata de una reacción cutánea poco frecuente que consiste en la aparición de un eritema inflamatorio agudo después de la administración de un tratamiento antineoplásico. Puede localizarse en una zona previamente radiada o en áreas donde haya habido lesiones inflamatorias cutáneas inducidas por un tratamiento previo.

Puede aparecer meses o incluso años después del tratamiento que causó las lesiones previas y se ha descrito con numerosas moléculas, tanto con quimioterápicos clásicos (doxorrubicina, taxanos, gemcitabina, capecitabina, metotrexato) como con fármacos dirigidos contra nuevas dianas moleculares como por ejemplo el nivolumab(51, 52).

No debemos olvidar que este fenómeno puede afectar a otros órganos (pulmón, corazón, vejiga) y que en ocasiones puede ser grave(53).

4.3.3 Fotosensibilidad

Las reacciones de fotosensibilidad son relativamente frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, y aunque la incidencia es variable en función del tipo de molécula, algunas de las implicadas más habitualmente son el 5-FU, capecitabina, tegafur, dacarbazina o vinblastina, y nuevas terapias como por ejemplo vemurafenib, vandetanib, imatinib o dasatinib(54, 55).

En la mayoría de los casos se trata de reacciones fototóxicas por exposición a radiación ultravioleta A (UVA) más que fotoalérgicas. Se localizan en áreas fotoexpuestas y el tratamiento incluye corticoides tópicos y medidas de protección solar.

4.3.4 Alteraciones ungueales

Los tratamientos antineoplásicos pueden producir cambios en el aparato ungueal, y aunque generalmente se toleran bien, en ocasiones afectan a la calidad de vida de los pacientes o incluso son causa de modificaciones o interrupciones en el tratamiento.

Los cambios pueden afectar a la lámina ungueal, al lecho o a nivel de los tejidos periungueales. La afectación del lecho y la lámina es más frecuente con los quimioterápicos clásicos (taxanos, ciclofosfamida, doxorubicina, capecitabina) y puede presentarse de diversas formas: retraso en el crecimiento, cambios en la coloración (melanoniquia, leuconiquia), coiloniquia, traquioniquia, onicorrexis, onicosquisis, líneas de Beau, onicomadesis, onicolisis o hemorragias subungueales. La afectación del tejido periungueal es más frecuente

con terapias dirigidas (inhibidores de EGFR, MEK, mTOR o inhibidores multiquinasa) y se presenta en forma de paroniquias o lesiones tipo granuloma piogénico(56).

El manejo incluye normas de cuidados generales (higiene adecuada, evitar irritantes, uso de emolientes, calzado amplio y cómodo) y en el caso de afectación del tejido periungueal, corticoide tópico o intralesional, tratamiento específico en caso de sobreinfección e incluso cirugía en caso de afectación sintomática con mala respuesta al tratamiento conservador.

4.3.5 Alteraciones pigmentarias

Las modificaciones pigmentarias pueden presentarse en forma de hiper o hipopigmentación. Las primeras son más frecuentes con los quimioterápicos clásicos y en pacientes con fototipos altos. Generalmente aparecen después de varios ciclos de tratamiento y pueden estar implicados multitud de fármacos (antimetabolitos, agentes alquilantes, antraciclinas, taxanos, bleomicina). La hiperpigmentación puede ser difusa, localizada en zonas de roce o presión, zonas acrales, áreas fotoexpuestas, puede ser secundaria a dermatosis inflamatorias previas o tener un aspecto característico (hiperpigmentación flagelada por bleomicina, docetaxel o trastuzumab; hiperpigmentación supravenosa serpigínea por 5-FU, metotrexato o taxanos; hiperpigmentación reticulada por paclitaxel)(57-59).

La hipopigmentación es más habitual con las terapias dirigidas, como inhibidores multiquinasa, inhibidores de BRAF, MEK o inmunoterapia. Algunos de estos fármacos pueden asociar además cambios pigmentarios característicos: *blue dots* por vandetanib en cara y tronco, alternancia en la pigmentación del pelo o pigmentación

cutánea amarillenta por sunitinib, pigmentación azulada en cavidad oral por imatinib(60).

Aunque en la mayoría de los casos los cambios en la pigmentación son asintomáticos y no suelen precisar tratamiento, no debemos olvidar que en algunos pacientes pueden ser motivo de preocupación por lo que es importante informar a los pacientes y recomendar una adecuada fotoprotección.

4.3.6 Erupción papulopustulosa

Se trata de una reacción cutánea característica que se asocia con frecuencia a los inhibidores de EGFR y MEK, y en menor medida con inhibidores de mTOR(61-64).

Las lesiones clínicas se presentan en forma de papulopústulas foliculares que se localizan predominantemente en áreas seborreicas (pelo cefálico, región centrotorácica, parte alta de espalda) y pueden acompañarse de xerosis, prurito, dolor o sensación de quemazón, paroniquias, fisuras en manos y pies o cambios en el pelo. A diferencia del acné, no se asocia a la presencia de comedones, noduloquistes ni cicatrices(65).

El cuadro suele desarrollarse en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y en la mayoría de los casos se trata de reacciones leves o moderadas que se atenúan con el tiempo. El tratamiento incluye las siguientes medidas: normas de cuidados generales (fotoprotección, higiene adecuada de la piel, emolientes), corticoides y antibióticos tópicos (clindamicina, eritromicina), antibióticos sistémicos (doxiciclina, minociclina), y en caso de reacciones más graves, considerar añadir corticoides o retinoides sistémicos(66). No debemos olvidar que en casos persistentes, refractarios al tratamiento o en formas atípicas como por ejemplo

formas polimorfas o de aspecto varioliforme, es necesario descartar la presencia de una infección sobreañadida.

El tratamiento profiláctico con doxiciclina o minociclina disminuye el riesgo de desarrollar una erupción papulopustulosa de cualquier grado, pero sobre todo, las toxicidades de grado 2 y 3. Por el contrario, no se ha demostrado beneficio con la vitamina K en crema(67, 68).

El desarrollo de la erupción papulopustulosa y su grado de gravedad se han asociado con la respuesta al tratamiento, por lo que debe valorarse de manera individualizada cualquier modificación o interrupción en el tratamiento(69).

4.3.7 Reacción cutánea mano-pie

Es un efecto adverso cutáneo que principalmente se asocia a inhibidores multiquinasa (regorafenib, cabozantinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib) y a inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib)(70, 71).

El cuadro clínico habitualmente se presenta en las primeras semanas tras inicio del tratamiento y consiste en la aparición de lesiones hiperqueratósicas dolorosas, localizadas en áreas de roce o presión de manos y pies, que en ocasiones pueden evolucionar hacia la formación de vesículas o ampollas.

Se cree que el mecanismo por el cual se produce esta toxicidad es por la incapacidad de reparar los microtraumatismos vasculares en las áreas de roce o presión, a diferencia del efecto citotóxico directo involucrado en el eritema acral por quimioterapia(72).

El manejo de la reacción cutánea mano-pie es similar al del eritema acral por quimioterapia, pero un asesoramiento podológico

previo al inicio del tratamiento y el uso de queratolíticos tópicos pueden ser de utilidad.

Al igual que con la erupción papulopustular el desarrollo de esta toxicidad cutánea también se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento(73, 74).

4.3.8 Neoplasias inducidas

Es conocido el riesgo de aparición de neoplasias hematológicas relacionadas con el tratamiento quimioterápico. Habitualmente se trata de leucemias agudas mieloides y síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos, que se desarrollan tras el tratamiento de otras neoplasias sólidas o hematológicas con agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa o tras tratamiento radioterápico(75, 76).

Adicionalmente, algunos tratamientos antineoplásicos se han asociado también a la aparición de tumores cutáneos.

Tanto quimioterápicos clásicos (5-FU, capecitabina, metotrexato, doxorubicina) como terapias dirigidas contra dianas moleculares nuevas (inhibidores de RAF), pueden producir cambios en nevus preexistentes o inducir al desarrollo de lesiones melanocíticas de novo(77-79). Moléculas como vemurafenib o dabrafenib se han asociado a neoplasias epidérmicas, desde lesiones proliferativas benignas hasta queratoacantomas o carcinomas epidermoides(80, 81). Lo más frecuente es que estas lesiones aparezcan en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y su manejo incluye la crioterapia, terapia fotodinámica, 5-FU tópico, cirugía o retinoides sistémicos. Actualmente el riesgo de desarrollar este tipo de lesiones es menor gracias al tratamiento combinado con inhibidores de MEK(82).

En cuanto al tratamiento con vismodegib, un estudio reciente de Bhutani y colaboradores no ha demostrado un aumento en el riesgo de aparición de carcinomas epidermoides cutáneos (83, 84). En cualquier caso, sería recomendable realizar una monitorización dermatológica periódica y establecer unas normas de fotoprotección adecuada.

4.3.9 Alopecia

La alopecia asociada al tratamiento antineoplásico, aunque en la mayoría de los casos es transitoria y reversible, puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes(85).

Con los quimioterápicos clásicos la alopecia se produce por un mecanismo de efluvio anágeno, siendo el riesgo mayor con agentes alquilantes, fármacos antimicrotúbulo, antibióticos antitumorales o inhibidores de topoisomerasa. La caída suele ser de instauración precoz en las primeras semanas y generalmente reversible, siendo la recuperación gradual en los meses siguientes al último ciclo de tratamiento(86).

Los fármacos dirigidos contra nuevas dianas moleculares también pueden provocar alopecia (inhibidores de EGFR, inhibidores multiquinasa, vismodegib, inhibidores de RAF, interferón o ipilimumab entre otros), sin olvidar que tratamientos hormonales como el tamoxifeno o los inhibidores de aromatasa también pueden estar involucrados(87, 88).

El uso de minoxidil o bimatoprost tópicos no previenen la aparición de alopecia, pero pueden ayudar a acelerar la fase de recuperación. Por el contrario, un metaanálisis reciente concluye que el uso de dispositivos locales que provocan hipotermia del cuero cabelludo sí reducen el riesgo de alopecia inducida por quimioterapia(89).

4.3.103.3.10 Xerosis y prurito

Tanto la xerosis como el prurito son eventos adversos cutáneos que pueden aparecer con múltiples fármacos antineoplásicos (quimioterápicos clásicos, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de mTOR o inhibidores de puntos de control inmunitario)(90). No obstante, son más frecuentes con fármacos inhibidores de EGFR o inhibidores de MEK(91-93) y pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida, siendo en algunos casos incluso mayor que el producido por la erupción papulopustular(94). En este contexto se ha demostrado que proporcionar información adecuada a los pacientes sobre el manejo de estas toxicidades ayuda a disminuir su efecto negativo en la calidad de vida(95).

4.3.11 Rash y otras reacciones cutáneas

El término *rash* es un término inespecífico, tomado de la literatura anglosajona, que se utiliza para denominar a una amplia variedad de erupciones cutáneas, que en ocasiones no tienen ninguna relación entre sí, ni en cuanto al mecanismo patogénico, presentación clínica, características histopatológicas ni gravedad.

Este término puede englobar cuadros dermatológicos tan diversos como reacciones de hipersensibilidad, exantemas medicamentosos o toxicodermias, erupciones liquenoides, lupus inducidos o reacciones psoriasisiformes entre otras.

Lo más habitual es que se utilice para referirse al clásico exantema maculopapuloso medicamentoso y teóricamente cualquier molécula puede causar una reacción cutánea de este tipo, aunque es más frecuente con inhibidores de la vía MAPK, inhibidores multiquinasa o con inmunoterapia(96). Generalmente aparece en las primeras semanas de tratamiento, se localiza en el tronco y la raíz de

los miembros y se acompaña de prurito. En la mayoría de los casos se trata de cuadros leves que se resuelven con tratamiento sintomático, pero debemos recordar que se han descrito casos de toxicodermias graves como por ejemplo necrolisis epidérmica tóxica o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. En estos casos debe interrumpirse el tratamiento y solicitar una valoración especializada.

El espectro de trastornos dermatológicos asociados a toxicidad por antineoplásicos incluye muchos otros cuadros clínicos, así se han descrito reacciones esclerodermiformes por taxanos, retraso en la cicatrización de heridas por inhibidores de VEGF, dermatosis neutrofílicas por inhibidores de TK, EGFR o anti-CTLA-4, dermatitis liquenoides y psoriasiformes, lupus eritematoso sistémico, enfermedades ampollosas autoinmunes por anti-PD-1, Grover o paniculitis por inhibidores de BRAF(62, 97-100).

Finalmente, no debemos olvidar que los pacientes oncológicos no sólo reciben tratamiento antineoplásico, sino que pueden estar recibiendo otros fármacos potencialmente involucrados en la aparición de lesiones cutáneas (antibióticos, antiepilépticos, antihipertensivos, antiinflamatorios, fármacos de venta libre o sustancias alternativas) así como presentar procesos dermatológicos preexistentes, lo cual dificulta en ocasiones establecer la relación causal. Para ello, un enfoque multidisciplinar puede ser de gran utilidad en la identificación y manejo de estas toxicidades.

5 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Los tratamientos antineoplásicos pueden asociarse a una amplia variedad de eventos adversos. Entre ellos, los eventos adversos cutáneos pueden tener gran relevancia, no solo por su frecuencia o su potencial gravedad en determinados casos, sino también porque pueden provocar interrupciones o suspensiones del tratamiento, con el consiguiente compromiso en el control de la enfermedad.

Está descrito que la toxicidad cutánea derivada de los tratamientos antineoplásicos, ya sea por quimioterápicos convencionales o por nuevas terapias, puede afectar a la calidad de vida de los pacientes y en ocasiones es la toxicidad que mayor impacto negativo tiene sobre la misma(101).

No disponemos de datos extensos en la literatura que aborden el impacto que tienen en la calidad de vida los eventos adversos cutáneos derivados de los tratamientos antineoplásicos. En su mayor parte estos datos proceden de estudios observacionales con diseños heterogéneos, escaso número de pacientes, realizados con una única herramienta PRO (*patient reported outcome*), con cuestionarios *ad hoc* no validados o estudios en los cuales el objetivo principal no fue la calidad de vida.

En nuestro medio desconocemos de qué modo influyen los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico. Creemos que pueden tener un efecto negativo sobre la misma y que éste puede ser superior con las nuevas terapias en comparación con los fármacos quimioterápicos clásicos.

Con este estudio se pretende determinar dicho impacto a través de varios cuestionarios PRO (generales y específicos cutáneos) que permitan recoger las valoraciones percibidas por los propios pacientes. Estos instrumentos podrían ser una herramienta adicional para ayudar a detectar las toxicidades cutáneas y optimizar su manejo en la práctica clínica habitual.



6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este trabajo es determinar cuál es el impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico.

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios de este trabajo son:

- Determinar si existen diferencias en el impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida en función del tipo de tratamiento recibido (quimioterapia convencional frente a nuevas terapias).
- Catalogar los eventos adversos cutáneos derivados de los tratamientos antineoplásicos en cuanto a su frecuencia y gravedad.
- Evaluar si existe relación entre la gravedad del evento adverso cutáneo medida por el clínico y la valoración realizada por el propio del paciente.
- Evaluar la calidad de vida en pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico, independientemente de que presenten o no eventos adversos (cutáneos o no cutáneos).

- Determinar si existen diferencias en la calidad de vida en función de si los pacientes presentan o no eventos adversos cutáneos y no cutáneos.
- Evaluar los posibles determinantes de la calidad de vida en los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico.



7 MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, unicéntrico, transversal, de 9 meses de duración (abril de 2018 - diciembre de 2018) que implica la recogida de datos clínicos objetivos y datos proporcionados por el propio paciente en relación con su calidad de vida.

7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

7.2.1 Población diana

La población diana la constituyen los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico en régimen ambulatorio en el hospital de día.

7.2.2 Población accesible

La población accesible la constituyen los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico activo en el hospital de día del Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHUP), siendo la población de referencia del Área Sanitaria de Pontevedra y El Salnés de 292.782 habitantes(102, 103).

7.2.3 Criterios de selección

Se incluyeron aquellos pacientes que estaban recibiendo tratamiento antineoplásico activo en el hospital de día del Servicio de Oncología Médica del CHUP durante el período del estudio y que cumplían los criterios de elegibilidad.

7.2.3.1 Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Estar recibiendo tratamiento antineoplásico activo en el momento de la evaluación.
- Haber firmado el consentimiento informado.

7.2.3.2 Criterios de exclusión

- Estar recibiendo tratamiento radioterápico en el momento de la evaluación.
- Incapacidad para cubrir los cuestionarios de calidad de vida.
- Pacientes hospitalizados.

7.3 MUESTREO Y RECLUTAMIENTO

7.3.1 Muestreo

El muestreo fue sistemático y se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad.

7.3.2 Reclutamiento

El reclutamiento se realizó en el hospital de día del Servicio de Oncología Médica por parte del equipo investigador, formado por personal facultativo de los servicios de Oncología Médica y Dermatología, personal de enfermería del servicio de Oncología Médica, así como en la consulta de Farmacia de dispensación hospitalaria de fármacos antineoplásicos, entre los meses de abril de 2018 y diciembre de 2018.

7.4 PROCEDIMIENTOS

7.4.1 Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes participantes antes de realizar cualquier procedimiento del estudio (anexo 1).

7.4.2 Selección y evaluación de los pacientes

Tras la obtención del consentimiento informado y confirmada la elegibilidad, los pacientes fueron incluidos en el estudio e identificados mediante un código de sujeto numérico como se explica más adelante.

7.4.3 Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física fueron realizadas por el personal facultativo del equipo investigador con el fin de obtener los datos demográficos, las características clínicas de la enfermedad neoplásica y los posibles eventos adversos, entre otros.

En los pacientes que presentaron eventos adversos, cutáneos o no cutáneos en el momento de la evaluación, se determinó su gravedad siguiendo los criterios NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) versión 4.03. No se recogieron los eventos adversos previos ni posteriores al momento de la evaluación del estudio. Los pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos fueron además evaluados por un facultativo especialista en Dermatología.

7.4.4 Cuestionarios de calidad de vida

A todos los pacientes participantes en el estudio se les entregó el cuestionario PRO (*patient reported outcome*) FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*).

A los pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos se les entregaron además los cuestionarios PRO DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) y SKINDEX-16. Los pacientes que presentaron toxicidad cutánea derivada del tratamiento con inhibidores de EGFR cumplieron además el cuestionario PRO FACT-EGFRI-18.

7.5 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Este estudio de investigación se llevó a cabo de acuerdo con las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH (*International Conference on Harmonization*) para la Buena Práctica Clínica, con las regulaciones nacionales vigentes y con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Se garantizó la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio, asegurándose el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El presente estudio fue enviado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de referencia (CAEIG: Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia; código de registro 2018/128); clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como “Estudio posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”, abreviado como EPA-OD (anexos 2, 3).

Se han obtenido las licencias necesarias para el uso de los diferentes cuestionarios de calidad de vida en el contexto de este trabajo.

Memoria económica: el estudio se desarrolló como parte de una iniciativa del equipo investigador. Ninguno de los investigadores recibió retribución alguna por su participación en el estudio.

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la actual tesis doctoral.

7.6 TAMAÑO TOTAL DE LA MUESTRA

Se determinó un tamaño de la muestra partiendo de una población finita de 1.100 pacientes en tratamiento antineoplásico en el hospital de día del Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, y con un nivel de confianza o seguridad del 95%, de 171 sujetos. Considerando una posible tasa de no respuesta del 15%, se calculó un tamaño de la muestra ajustado a no respuesta de 201 sujetos.

Durante el período de duración del estudio, de los 201 sujetos evaluados, 17 rechazaron su participación en el estudio, con lo que el tamaño final de la muestra fue de 184.

7.7 MEDICIONES Y VARIABLES

7.7.1 Variable principal

La variable principal del estudio es el impacto en la calidad de vida, medida mediante diferentes cuestionarios PRO.

FACT-G (anexo 4): cuestionario que se emplea para medir la calidad de vida relacionada con la salud o salud percibida en pacientes oncológicos. Consta de 27 ítems y tiene una escala numérica de 0 a 108 (a mayor puntuación, mejor calidad de vida). Los subdominios del FACT-G son: estado físico general de salud (0-28), ambiente familiar y social (0-28), estado emocional (0-24) y capacidad de funcionamiento personal (0-28).

FACT-EGFRI-18 (anexo 5): cuestionario que evalúa el efecto de los inhibidores de EGFR en la calidad de vida relacionada con la salud o salud percibida. Consta de 18 ítems y tiene una escala numérica de 0 a 72 (a mayor puntuación, mejor calidad de vida).

DLQI (anexo 6): cuestionario que se emplea para medir la calidad de vida relacionada con la salud o salud percibida en pacientes con enfermedades de la piel. Consta de 10 ítems y tiene una escala numérica de 0 a 30 (a mayor puntuación, peor calidad de vida).

SKINDEX-16 (anexo 7): cuestionario que se emplea para medir la calidad de vida relacionada con la salud o salud percibida en pacientes con enfermedades de la piel o el tejido subcutáneo. En este estudio se utilizó la versión reducida de 16 ítems y tiene una escala numérica de 0 a 96 (a mayor puntuación, peor calidad de vida).

7.7.2 Variables secundarias

Se consideraron las siguientes variables secundarias:

- Eventos adversos:
 - Se recogieron los eventos adversos cutáneos (EAC) y no cutáneos (EANC) y su gravedad según el NCI CTCAE versión 4.03.
- Tipo de tratamiento:
 - Quimioterápicos clásicos: se incluyeron en este grupo los pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico convencional exclusivamente (apartado 3.2.1 de la introducción).
 - Nuevas terapias: se incluyeron dentro de este grupo todos los pacientes que recibieron cualquier fármaco dirigido contra dianas moleculares específicas (anticuerpos monoclonales, pequeñas moléculas) o inmunoterapia, ya fuera en monoterapia o en combinación con quimioterápicos clásicos; especificados en los apartados y de la introducción).
- Se recogieron además las siguientes variables descriptivas:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Tipo de tumor.
 - Estadio tumoral según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC).
 - Estado general según la escala PS(ECOG): performance status (Eastern Cooperative Oncology Group; anexo 8)(104).
 - Duración del tratamiento.

- Número de líneas de tratamiento antineoplásico previas al tratamiento activo en el momento de la inclusión.
- Tratamiento pautado para el evento adverso cutáneo.
- Tratamiento profiláctico para posibles EAC: farmacológico o no farmacológico.
- Modificaciones o interrupciones en el tratamiento causadas por eventos adversos objetivados en el momento de la inclusión.
- Presencia de dermatosis previas.
- Información previa sobre eventos adversos cutáneos.
- Patologías concomitantes.

7.8 GESTIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

Como ya se indicó, los pacientes participantes fueron identificados mediante un código de sujeto numérico formado por tres dígitos, siendo éste un número correlativo a la inclusión en el estudio.

Se llevó a cabo la codificación con el fin de proteger la identidad de los pacientes. El registro de la información obtenida se realizó en una base de datos codificada y protegida con contraseña, diseñada específicamente para el estudio y de acceso limitado al equipo investigador.

7.9 ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa Stata V12.0 (*Stata Corporation, College Station, TX, USA*).

7.9.1 Análisis descriptivo

Se describieron las características clínicas y sociodemográficas de la muestra mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) en el caso de variables cuantitativas, así como tablas de frecuencias y distribución de porcentajes en las variables cualitativas.

7.9.2 Eventos adversos cutáneos y no cutáneos

Se describieron los eventos adversos cutáneos y no cutáneos mediante estadísticos descriptivos. Además, se compararon los grupos definidos por la presencia o no de eventos adversos cutáneos utilizando pruebas de diferencia de medias (t de Student) o medianas (U de Mann-Whitney), en función de la distribución de las variables continuas, así como chi cuadrado para variables categóricas con corrección exacta de Fisher en los casos con tamaños de celda inferiores a 5. Los eventos adversos no cutáneos se describieron de forma similar.

7.9.3 Calidad de vida general y cutánea

Se estudió la calidad de vida general, medida mediante el cuestionario FACT-G, y se analizó su asociación con la gravedad y número de eventos adversos cutáneos, estado general del paciente, tipo de tumor y estadio tumoral, tipo de tratamiento y número de ciclos recibidos. Para ello se utilizaron pruebas de contraste de diferencia de medias para variables continuas de distribución normal (ANOVA) y no normal (Kruskal-Wallis). En los pacientes con eventos adversos cutáneos se evaluó especialmente la existencia de diferencias en la calidad de vida por tipo de tratamiento recibido.

7.9.4 Determinantes de la calidad de vida

Los posibles determinantes de calidad de vida se estudiaron mediante modelos de regresión lineal bivalente y multivalente. En estos modelos se consideró como variable dependiente la calidad de vida y como independientes, los eventos adversos cutáneos, las características clínicas basales y el tipo de tratamiento. Además, se controló el efecto de los posibles factores de confusión (tipo de tumor, edad, sexo, estado general, tipo de tratamiento, tratamiento profiláctico, comorbilidades y eventos adversos no cutáneos). Para la inclusión de las variables en los modelos se tuvieron en cuenta los resultados del análisis bivalente (variables con valor $p < 0.250$), el sentido teórico y el tamaño de la muestra. En el primer modelo (completo) se incluyeron las variables que en el análisis bivalente obtuvieron un valor $p < 0.250$ y se intentó explicar la calidad de vida con el modelo más parsimonioso o con menor número de variables independientes. La comparación entre modelos se realizó mediante las medidas de información de Aikake y Bayesiana (AIC y BIC, respectivamente).

8 RESULTADOS

8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Durante el período de duración del estudio, de los 201 pacientes evaluados 17 rechazaron su participación en el estudio, con lo que el tamaño final de la muestra fue de 184; sus características principales se resumen en la tabla 8.

En los pacientes estudiados hubo un predominio del sexo femenino (56% *versus* (vs.) 44%). La edad media de los pacientes en el momento del estudio se situó en 60.5 ± 11.8 años.

Las neoplasias más frecuentes fueron los tumores digestivos (38%), entre los cuales el más frecuente fue el cáncer colorrectal (67% de los tumores digestivos), seguidos por el cáncer de mama y el cáncer de pulmón. La mayor parte de los pacientes tenían un estadio de la enfermedad avanzado (77.7%) y sin embargo más de tres cuartas partes presentaban un buen estado general (PS(ECOG) 1).

En cuanto al tratamiento recibido, el 44% estaba recibiendo tratamiento quimioterápico clásico, mientras que el 56% estaba recibiendo tratamiento con nuevas terapias. La media de duración del tratamiento fue de 6.8 meses y la media del número de líneas de tratamiento previas fue 1.4 ± 0.96 (34.2% ninguna línea previa; 48.3% una línea previa; 11.9%, 2.1% y 3.2%, dos, tres, cuatro o más líneas previas, respectivamente).

De los fármacos quimioterápicos clásicos los esquemas terapéuticos más frecuentemente utilizados fueron los que incluyeron 5-FU o derivados en combinación con oxaliplatino o irinotecán (41.9%), seguido de los taxanos en monoterapia (20.9%), esquemas

con antraciclinas y alquilantes (14.8%), esquemas con sales de platino y taxanos o alcaloides de la vinca (12.3%) y otros (9.8%).

De las nuevas terapias, la más frecuente fue la inmunoterapia (27%), seguido de los inhibidores de EGFR (21%) y los inhibidores de VEGF (17%) (figura 4).

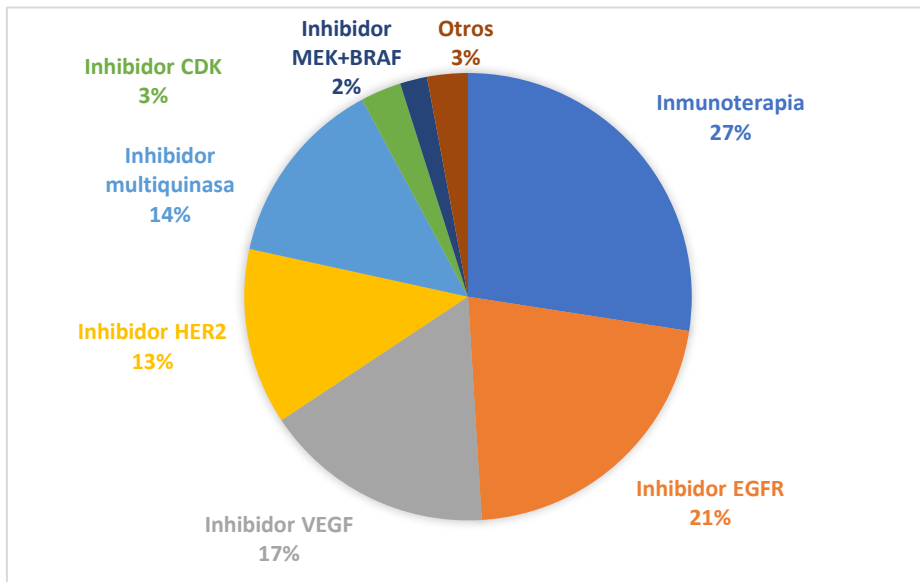


Figura 4. Nuevas terapias: tipo y frecuencia.

MEK: quinasa MAPK/ERK; BRAF: B rapid accelerated fibrosarcoma; CDK: quinasa dependiente de ciclina; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

El 68.4% de los pacientes tenía algún tipo de patología concomitante asociada. Dichas patologías fueron las siguientes: factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia o la diabetes mellitus (72.2%), síndrome ansioso-depresivo (13.4%), hipotiroidismo (11.1%), otros (3.1%). Sólo 5 pacientes (2.7%) tenían antecedentes de enfermedades dermatológicas previas (2 pacientes con psoriasis, 1 paciente con dermatomiositis paraneoplásica, 1 paciente

con dermatitis de contacto irritativa de manos y otro con liquen simple crónico) en ninguno de ellas estaba activa en el momento de la inclusión en el estudio.

Tabla 8. Características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio.

Variable	Total (n=184)
Sexo, n (%)	
- Hombre	81 (44.0)
- Mujer	103 (56.0)
Edad al diagnóstico	
- Media (DE)	60.5 (11.8)
- Mediana (RIC)	63.2 (51.4- 70.3)
Tipos de tumor, n (%)	
- Digestivo	70 (38.0)
- Mama	47 (25.5)
- Pulmón	29 (15.8)
- Urorrenal	18 (9.8)
- Ginecológico	9 (4.9)
- Otros	11 (6.0)
Estadio tumoral, n (%)	
- 2	15 (8.1)
- 3	26 (14.1)
- 4	143 (77.7)
Tipo de tratamiento, n (%)	
- QT convencional	81 (44.0)
- Nuevas terapias	103 (56.0)
Nº de líneas previas de tratamiento	
- Media (DE)	1.44 (0.96)
- Mediana (RIC)	1 (1-2)
Duración de tratamiento	
- Media (DE)	6.8 (6.8)
- Mediana (RIC)	4 (2-8.5)
Enfermedad dermatológica previa	
- No	179 (97.3)
- Sí	5 (2.7)
Patología concomitante	
- No	58 (31.5%)
- Sí	126 (68.4%)
Performance Status (ECOG)	
- 0	9 (4.9)
- 1	142 (77.2)
- 2	30 (16.3)
- 3	3 (1.6)

Tabla 8. DE: Desviación Estándar; RIC: Rango intercuartílico; QT: quimioterapia; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

8.2 EVENTOS ADVERSOS CUTÁNEOS Y NO CUTÁNEOS

8.2.1 Eventos adversos cutáneos

114 pacientes de los 184 incluidos en el estudio (62%) presentaron EACs. Entre los 114 pacientes, el número total de EACs ascendió a 177, y sus características se resumen en la tabla 9.

Se identificaron los siguientes EACs: prurito, xerosis, eritrodisestesia palmoplantar (EPP), alopecia, erupción papulopustulosa, alteraciones en el aparato ungueal, otras reacciones cutáneas de especial interés o *rash*, reacción cutánea mano-pie (RCMP), cambios pigmentarios y otros EACs menos frecuentes (penfigoide ampolloso, fotosensibilidad, edema palpebral, teleangiectasias, púrpura, hipertrichosis y tricomegalia, balanitis, foliculitis) (figura 5, figuras 6-12).

Los EACs más frecuentes fueron el prurito, la xerosis, la EPP, la alopecia y la erupción papulopustulosa. El 56.1% de los pacientes presentó un solo EAC y en su mayoría fueron leves o moderados (63.2% y 29.9% respectivamente). Ningún paciente presentó un EAC de grado 4.

Un total de 9 pacientes presentó un EAC recogido como *rash* e incluido dentro del grupo de reacciones cutáneas de especial interés: 2 erupciones eczematosas (1 nivolumab, 1 carboplatino-paclitaxel), 2 erupciones liquenoides (1 nivolumab, 1 pembrolizumab), 1 erupción maculopapulosa (imatinib), 1 lupus eritematoso cutáneo subagudo (pemetrexed), 1 erupción psoriasiforme (pembrolizumab), 1 eritema tóxico de la quimioterapia (paclitaxel), 1 eritema exudativo multiforme (vandetanib).

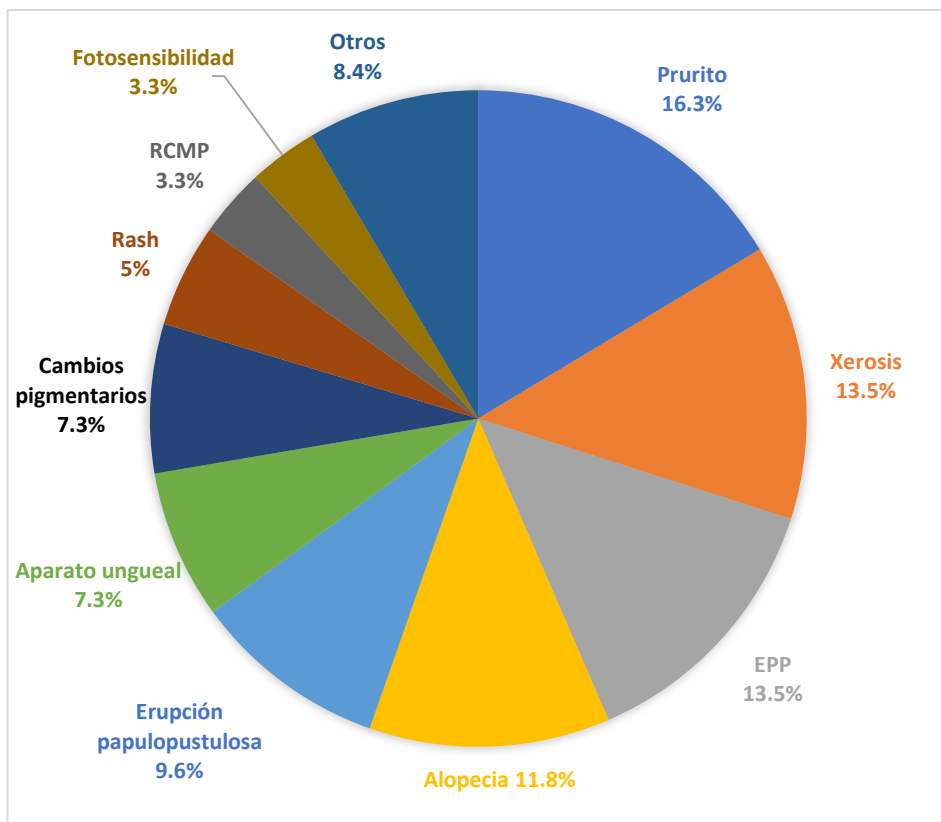


Figura 5. Eventos adversos cutáneos: tipo y frecuencia.

RCMP: reacción cutánea mano-pie; EPP: eritrodisestesia palmoplantar.

De los 114 pacientes, 17 (14.9%) precisaron una interrupción del tratamiento debido los EACs: 7 fueron provocadas por una EPP, 4 por erupción papulopustulosa, 2 por RCMP, 2 por *rash* y 2 por alteraciones en el aparato ungueal. De esos 17 pacientes, el 58.8% tuvieron 2 o más EACs; en su mayoría fueron moderados y graves (9 y 5 respectivamente) y sólo 3 pacientes que precisaron interrupción del tratamiento tuvieron un EAC leve.

Únicamente 4 pacientes de los 114 (3.5%) recibieron tratamiento profiláctico en forma de antibiótico tópico (ninguno recibió

tratamiento sistémico). Los 4 pacientes estaban siendo tratados con un inhibidor de EGFR (3 con panitumumab y 1 con cetuximab).

El manejo de las toxicidades cutáneas se realizó en el 90.3% de los casos con tratamiento tópico (corticoide tópico, inhibidor tópico del calcineurina, antibiótico tópico, queratolítico, emoliente) y sólo el 9.6% de los casos precisó además tratamiento sistémico (antibiótico sistémico, corticoide sistémico). El EAC que requirió tratamiento sistémico con más frecuencia fue la erupción papulopustulosa (6 erupción papulopustulosa, 2 paroniquia, 1 *rash*, 1 EPP, 1 prurito).

El 73.6% de los pacientes refirió haber recibido información previa sobre la posible aparición de eventos adversos cutáneos, frente al 23.1% que comunicó no haberla recibido. En todos los casos la información fue verbal y no se entregaron instrucciones escritas acerca del manejo mediante medidas no farmacológicas.

Tabla 9. Eventos adversos cutáneos.

Variable	Total EACs (177)
Tipo de EAC, n (%)	
- Prurito	29 (16.3)
- Xerosis	24 (13.5)
- Eritrodisestesia palmoplantar (EPP)	24 (13.5)
- Alopecia	21 (11.8)
- Erupción papulopustulosa	17 (9.6)
- Alteraciones del aparato ungueal	13 (7.3)
- Cambios pigmentarios	13 (7.3)
- <i>Rash</i>	9 (5.0)
- Reacción cutánea mano-pie (RCMP)	6 (3.3)
- Fotosensibilidad	6 (3.3)
- Otros	15 (8.4)
Número de EACs, n (%)	
- Pacientes con 1 EAC	64 (56.1)
- Pacientes con 2 EACs	37 (32.5)
- Pacientes con 3 EACs	13 (11.4)
Gravedad del EAC, n (%)	
- Grado 1	112 (63.2)
- Grado 2	53 (29.9)
- Grado 3	12 (6.7)
- Grado 4	-

Variable	Total EACs (177)
EAC leve (grado 1), n=112 (%)	
- Prurito	20 (17.8)
- Xerosis	18 (16.0)
- EPP	17 (15.1)
- Erupción papulopustulosa	12 (10.7)
- Cambios pigmentarios	9 (8.0)
- Alopecia	8 (7.1)
- Alteraciones del aparato ungueal	7 (6.2)
- Fotosensibilidad	6 (5.3)
- <i>Rash</i>	3 (2.6)
- Otros*	12 (10.7)
EAC moderado (grado 2), n=53 (%)	
- Alopecia	13 (24.5)
- EPP	6 (11.3)
- Prurito	6 (11.3)
- Xerosis	6 (11.3)
- Alteraciones del aparato ungueal	5 (9.4)
- Otros♦	4 (7.5)
- Cambios pigmentarios	4 (7.5)
- Erupción papulopustulosa	3 (5.6)
- RCMP	3 (5.6)
- <i>Rash</i>	3 (5.6)
EAC grave (grado 3) n=12 (%)	
- Prurito	3 (25.0)
- <i>Rash</i>	3 (25.0)
- Erupción papulopustulosa	2 (16.7)
- Otros♦	4 (33.3)
Tratamiento del EAC	
- Tratamiento tópico	103 (90.3)
- Tratamiento sistémico	11 (9.7)
Interrupción del tratamiento por EAC	
- No	97 (85.08)
- Sí	17 (14.9)
Tratamiento profiláctico para el EAC	
- No	110 (96.5%)
- Sí	4 (3.5%)

Tabla 9. EAC: evento adverso cutáneo; EPP: eritrodisestesia palmoplantar; RCMP: reacción cutánea mano-pie.

*Otros: 3 foliculitis, 3 tricomegalia, 2 RCMP, 1 edema palpebral, 1 púrpura, 1 teleangiectasias, 1 balanitis.

♦Otros: 1 penfigoide ampoloso, 1 tricomegalia, 1 edema palpebral, 1 hipertricosis.

♦Otros: 1 EPP, 1 RCMP, 1 alteraciones en el aparato ungueal, 1 púrpura.



Figura 6. Eritema tóxico de la quimioterapia por paclitaxel: a) eritema e hiperpigmentación en pliegue axilar; b, c, d, e) afectación palmoplantar.



Figura 7. Alteraciones ungueales: a) hemorragias subungueales y onicosis secundaria a docetaxel; b) lesiones tipo granuloma piogénico secundarias a erlotinib; c) onicosis secundaria a paclitaxel.



Figura 8. Cambios pigmentarios: a) hiperpigmentación flagelada secundaria a bleomicina; b) hiperpigmentación plantar secundaria a capecitabina; c y d) hipopigmentación secundaria a pembrolizumab y nivolumab respectivamente.



Figura 9. Cambios secundarios a cetuximab: a, b, d) erupción papulopustulosa c) tricomegalia.



Figura 10. Reacción cutánea mano-pie secundaria a regorafenib: a, b, c) placas hiperqueratósicas dolorosas en plantas; d) hiperqueratosis en áreas de fricción de manos.



Figura 11. Eritema exudativo multiforme inducido por vandetanib.



Figura 12. Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por pemetrexed.

En nuestro estudio el número total de EACs fue superior con las nuevas terapias en comparación con la quimioterapia convencional; del mismo modo, los pacientes que recibieron nuevas terapias también presentaron más EACs moderados-graves y 2 o más EACs concomitantes con respecto a los que recibieron quimioterapia convencional, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 10, figura 13).

Tabla 10. Diferencias en el número y la gravedad de los EACs entre las nuevas terapias y la quimioterapia convencional.

	Número total de EACs (n=177)	Nuevas terapias (n=105)	Quimioterapia convencional (n=72)	Valor p
Número de EACs				
- 1 EAC	114	68	46	0.90
- 2 o más EACs	63	37	26	
Gravedad de los EACs				
- Leve (grado 1)	112	66	46	0.88
- Moderado-grave (grados 2-3)	65	39	26	

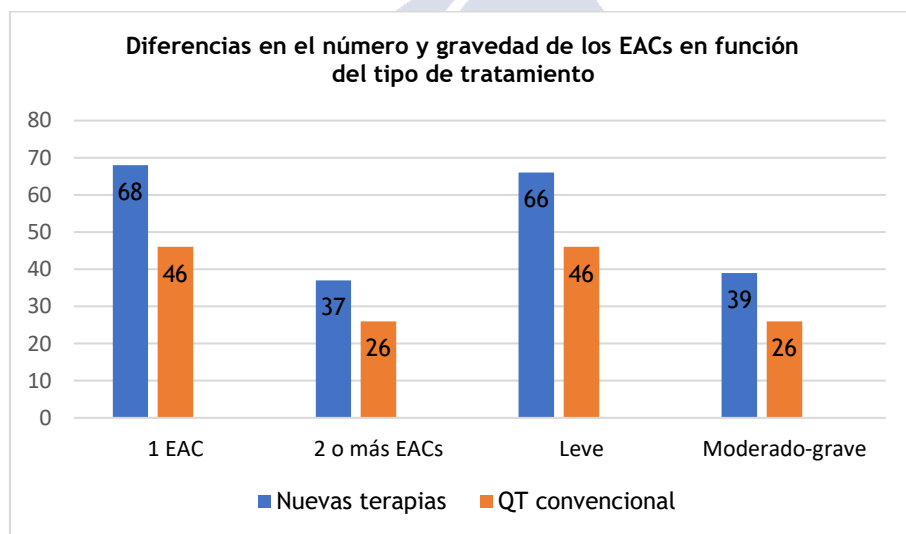


Figura 13. EAC: evento adverso cutáneo; QT: quimioterapia

8.2.2 Eventos adversos no cutáneos

De los 184 pacientes incluidos, 73 (39.7%) presentaron eventos adversos no cutáneos (EANCs). Entre los 73 pacientes, el número total de EANCs fue de 83. Los EANCs y sus características se resumen en la tabla 11.

Se identificaron los siguientes EANCs: astenia, neurotoxicidad, diarrea, náuseas-vómitos, edemas periféricos, neutropenia, mucositis, artromialgias, cefalea, disgeusia y disfonía.

Los más frecuentes fueron la astenia, la neurotoxicidad y los trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas-vómitos); los menos frecuentes fueron la disfonía, la disgeusia y la cefalea.

Con respecto al número total de EANCs por paciente, 63 pacientes (86.3%) tuvieron uno solo y 10 pacientes (13.7%) presentaron dos. En su mayoría (81.9%) fueron de carácter leve. La astenia y la neurotoxicidad fueron los más frecuentes, tanto entre los eventos adversos no cutáneos leves como en los moderados; sólo un paciente tuvo un evento adverso no cutáneo considerado grave y fue en el contexto de una neutropenia de grado 3. Ningún paciente presentó un evento adverso no cutáneo de grado 4.

Los EANCs fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia convencional en comparación con los pacientes que recibieron nuevas terapias (60.3% vs. 39.7%); del mismo modo, un mayor número de pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico convencional presentó 2 o más EANCs concomitantes (70% vs. 30%) y EANCs moderados-graves (85.7% vs. 14.3%), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.74$ y $p=0.06$ respectivamente).

En nuestro estudio sólo 3 pacientes precisaron interrupción del tratamiento por causa de un evento adverso no cutáneo: 2 pacientes por neurotoxicidad moderada y 1 paciente por neutropenia grave.

Tabla 11. Eventos adversos no cutáneos.

Variable	N (%)
Pacientes que presentaron EANC, n=73 (%)	
- No	111 (60.3)
- Sí	73 (39.7)
Tipo de EANC, n° total EANCs n=83 (%)	
- Astenia	35 (42.1)
- Neurotoxicidad	20 (24.0)
- Diarrea	8 (9.6)
- Náuseas-vómitos	8 (9.6)
- Neutropenia	2 (2.4)
- Artromialgias	2 (2.4)
- Mucositis	2 (2.4)
- Otros*	6 (7.2)
Número EANC por paciente, n (%)	
- Uno	63 (86.3)
- Dos	10 (13.7)
Gravedad EANC, n (%)	
- Grado 1	68 (81.9)
- Grado 2	14 (16.8)
- Grado 3	1 (1.2)
EANC leves, n=68 (%)	
- Astenia	28 (41.1)
- Neurotoxicidad	16 (23.5)
- Diarrea	8 (11.7)
- Náuseas-vómitos	7 (10.2)
- Otros	9 (13.2)
EANC moderados, n=14 (%)	
- Astenia	7 (50.0)
- Neurotoxicidad	4 (28.5)
- Diarrea	0 (0)
- Náuseas-vómitos	1 (7.1)
- Otros	2 (14.2)
EANC graves, n=1 (%)	
- Neutropenia	1 (100.0)
Interrupción de tratamiento	
- No	70 (95.8)
- Sí	3 (4.1)

Tabla 11: EANC: evento adverso no cutáneo.

*Otros: disfonía, disgeusia, cefalea, edemas periféricos

8.3 IMPACTO DE LOS EVENTOS ADVERSOS CUTÁNEOS EN LA CALIDAD DE VIDA

De los 114 pacientes que presentaron EACs, 65 (57%) eran mujeres y 49 (43%) hombres, y la edad media fue 59.9 ± 11.7 años. Todos ellos respondieron a los cuestionarios PRO de calidad de vida. El FACT-G para medir la calidad de vida general y los cuestionarios DLQI y SKINDEX-16 para medir el impacto de las lesiones cutáneas en la calidad de vida (tabla 12).

La media de calidad de vida general en los pacientes que presentaron EACs, medida mediante el cuestionario PRO FACT-G, fue de 65.3 ± 13.4 . La media en los diferentes subdominios del FACT-G fue la siguiente: 17.2 ± 5 en el estado físico general de salud, 19.3 ± 4.3 en el ambiente familiar y social, 14.3 ± 4 en el estado emocional, 14.5 ± 4.8 en la capacidad de funcionamiento personal.

El impacto de las lesiones cutáneas en la calidad de vida, medida con los cuestionarios PRO DLQI y SKINDEX-16, fue de 8.4 ± 5 y 30.8 ± 16.9 , respectivamente. Los valores medios de los subdominios del SKINDEX-16 fueron los siguientes: 10.6 ± 6.1 en síntomas, 15 ± 8.8 en emociones, 5.2 ± 5.7 en la parte funcional.

Tabla 12. Impacto de los EACs en la calidad de vida.

Cuestionario PRO	Total (n=114)
FACT-G	
- Media (DE)	65.3 (13.4)
- Mediana (RIC)	66 (57-74)
Estado físico general de salud	
- Media (DE)	17.2 (5.0)
- Mediana (RIC)	17 (14-21)
Ambiente familiar y social	
- Media (DE)	19.3 (4.3)
- Mediana (RIC)	20 (17-21)
Estado emocional	
- Media (DE)	14.3 (4.0)
- Mediana (RIC)	14 (11-18)
Capacidad de funcionamiento personal	
- Media (DE)	14.5 (4.8)
- Mediana (RIC)	14.5 (11-18)
DLQI	
- Media (DE)	8.4 (5.0)
- Mediana (RIC)	8 (5-12)
SKINDEX	
- Media (DE)	30.8 (16.9)
- Mediana (RIC)	29 (19-44)
Skindex síntomas	
- Media (DE)	10,6 (6,1)
- Mediana (RIC)	11 (6-15)
Skindex emociones	
- Media (DE)	15.0 (8.8)
- Mediana (RIC)	13 (9-21)
Skindex funcional	
- Media (DE)	5.2 (5.7)
- Mediana (RIC)	3 (0-8)

Tabla 12. DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; DLQI: dermatology life quality index.

Los 17 pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos relacionados con tratamientos inhibidores de EGFR contestaron adicionalmente un cuestionario PRO específico, el FACT-EGFRI-18 (tabla 13).

Tabla 13. Impacto en la calidad de vida en pacientes con EACs relacionados con fármacos inhibidores de EGFR.

Cuestionario PRO	FACT-G	DLQI	SKINDEX 16	FACT-EGFRI-18
- Media (DE)	64.1 (18.7)	8.4 (4.5)	33.5 (19.7)	47.2 (13.2)
- Mediana (RIC)	67 (48-78)	9 (5-12)	34 (19-57)	48 (37-61)

Tabla 13. EAC: evento adverso cutáneo; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; DLQI: dermatology life quality index; EGFRI: inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

Los índices de calidad de vida en relación con los diferentes EACs se recogen en la tabla 14.

Tabla 14. Índices de calidad de vida en función del tipo de EAC.

Tipo de EAC	FACT-G Media (DE)	DLQI Media (DE)	SKINDEX 16 Media (DE)
- EPP	61.0 (12.6)	8.9 (3.6)	31.1 (13.9)
- Prurito	61.4 (14.1)	7.5 (3.9)	23.9 (14.8)
- Erupción papulopustulosa	64.1 (18.7)	8.4 (4.5)	33.5 (19.7)
- Alopecia	62.6 (10.4)	5.8 (4.4)	24.6 (13.9)
- Xerosis	68.0 (7.9)	5.3 (3.6)	24.3 (23.7)
- Aparato ungueal	62.2 (14.9)	6.2 (5.5)	23.4 (15.1)
- <i>Rash</i>	63.1 (15.4)	10.1 (7.4)	40.3 (16.4)
- RCMP	60.7 (3.4)	14.5 (4.4)	45.6 (7.3)
- Cambios pigmentarios	73.1 (18.8)	3.1 (6.0)	10.0 (18.1)

Tabla 14. EAC: evento adverso cutáneo; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; DLQI: dermatology life quality index; EPP: eritrodisestesia palmoplantar; RCMP: reacción cutánea mano-pie; DE: desviación estándar.

Cuando analizamos el impacto en la calidad de vida en función del número total de eventos adversos cutáneos por paciente, los que presentaron 2 o más tuvieron peor calidad de vida, medida mediante el DLQI, que los que presentaron uno solo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa (tabla 15, figura 14).

Tabla 15. Diferencias en la calidad de vida en función del número de EACs.

Número de EAC por paciente	Total (n=114)	DLQI ≥ 10 (n=43)	DLQI < 10 (n=71)	Valor P
- 1 EAC	64	16	48	0.002
- 2 o más EAC	50	27	23	

Tabla 15. EAC: evento adverso cutáneo; DLQI: dermatology life quality index.

Del mismo modo, los pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos moderados o graves tuvieron significativamente peor calidad de vida, medida mediante el DLQI, que los pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos leves (tabla 16, figura 14).

Tabla 16. Diferencias en la calidad de vida en función de la gravedad de los EACs.

Gravedad de los eventos adversos cutáneos	Total n=114	DLQI ≥ 10 n=43	DLQI < 10 n=71	Valor p
- Leve (grado 1)	62	15	47	0.002
- Moderado-grave (grados 2-3)	52	28	24	

Tabla 16. EAC: evento adverso cutáneo; DLQI: dermatology life quality index.

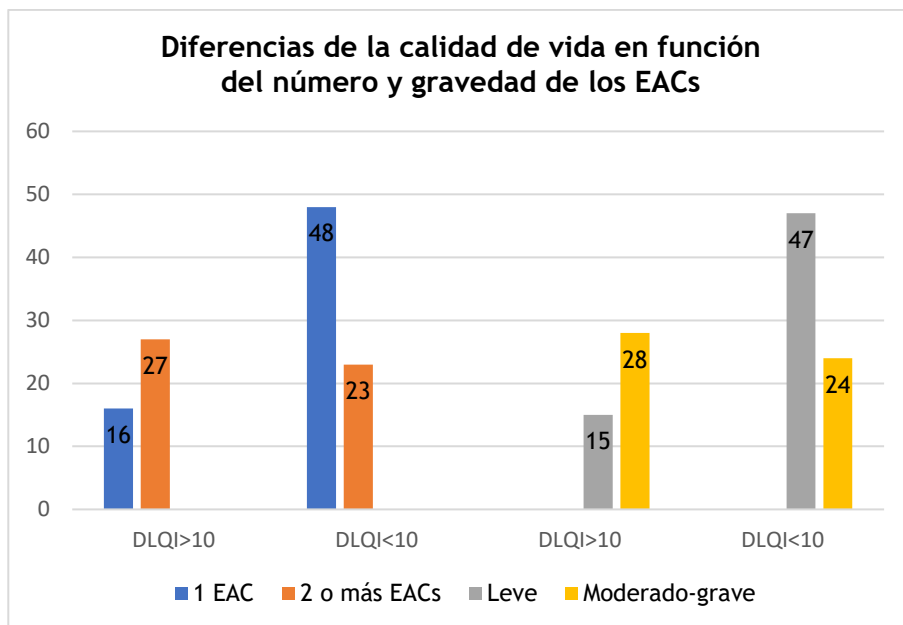


Figura 14. EAC: evento adverso cutáneo; DLQI: dermatology life quality index.

8.4 DIFERENCIAS EN EL IMPACTO DE LOS EVENTOS ADVERSOS CUTÁNEOS EN LA CALIDAD DE VIDA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO

En nuestro estudio, aunque los pacientes que recibieron nuevas terapias presentaron peores puntuaciones en los índices de calidad de vida en comparación con los que recibieron quimioterapia convencional, estas diferencias no fueron significativas, ni en la calidad de vida global, medida por el cuestionario FACT-G, ni en la calidad de vida cutánea, medida por el DLQI y el SKINDEX-16. Tampoco se encontraron diferencias en los distintos subdominios del SKINDEX-16 (tabla 17; figura 15).

Tabla 17. Diferencias en la calidad de vida en pacientes que presentaron EACs en función del tipo de tratamiento.

Cuestionario PRO	Total (n=114)	QT convencional (n=46)	Nuevas terapias (n=68)	Valor p
FACT-G - Media (IC 95%)	65.3 (62.8-67.8)	65.5 (62.7-70.3)	64.1 (60.9-67.3)	0.573
DLQI - Media (IC 95%)	8.4 (7.5-9.3)	7.7 (6.2-9.2)	8.9 (7.8-10.0)	0.160
SKINDEX-16 - Media (IC 95%)	30.8 (27.7-33.9)	29.2 (24.3-34.1)	31.9 (27.9-35.9)	0.477
Skindex síntomas - Media (IC 95%)	10.6 (9.5-11.7)	10.6 (8.6-12.6)	10.5 (9.2-11.8)	0.864
Skindex emociones - Media (IC 95%)	15.0 (13.4-16.6)	13.7 (11.2-16.2)	15.9 (13.8-17.9)	0.148
Skindex funcional - Media (IC 95%)	5.2 (4.2-6.3)	4.9 (3.3-6.5)	5.5 (4.1-6.9)	0.799

Tabla 17. EAC: evento adverso cutáneo; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; DLQI: dermatology quality of life index; QT: quimioterapia; IC: intervalo de confianza.

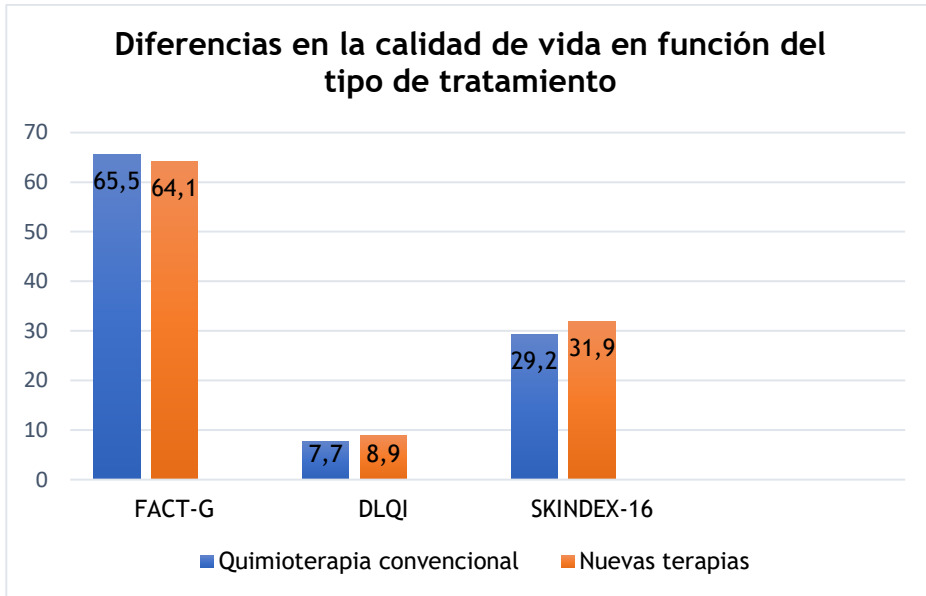


Figura 15. FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; DLQI: dermatology life quality index.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número total de eventos adversos cutáneos por paciente en función del tratamiento recibido (tabla 18).

Tabla 18. Diferencias en el número de EACs por paciente en función del tipo de tratamiento.

Número de EAC por paciente	Total (n=114)	Nuevas terapias (n=68)	QT convencional (n=46)	Valor p
- 1 EAC	64	38	26	0.94
- 2 o más EAC	50	30	20	

Tabla 18. EAC: evento adverso cutáneo; QT: quimioterapia.

8.5 DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO DE EVENTOS ADVERSOS

8.5.1 Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de eventos adversos cutáneos

En nuestro estudio no se encontraron diferencias en las características basales recogidas entre los pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos frente a los que no los presentaron (tabla 19).

No se encontraron diferencias en el sexo, edad, tipo de tumor, estadio tumoral, tipo de tratamiento, estado general o presencia de enfermedades dermatológicas previas, entre otras características.

Tabla 19. Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de EACs.

Características basales	Sin EAC (70)	Con EAC (114)	Valor p
Sexo, n (%)			
- Hombre	32 (45.7)	49 (43.0)	0.72
- Mujer	38 (54.3)	65 (57.0)	
Edad al diagnóstico			
- Media (DE)	61.6 (12.0)	59.9 (11.7)	0.27
- Mediana (RIC)	64.5 (53.1- 71.1)	62.5 (50.3- 68.5)	
Tipos de tumor, n (%)			
- Digestivo	28 (40.0)	42 (36.8)	0.53
- Mama	14 (20.0)	33 (28.9)	
- Pulmón	10 (14.3)	19 (16.7)	
- Urorrenal	7 (10.0)	11 (9.6)	
- Ginecológico	5 (7.1)	4 (3.5)	
- Otros	6 (8.6)	5 (4.4)	
Estadio tumoral, n (%)			
- 2	4 (5.7)	11 (9.6)	0.71
- 3	10 (14.3)	16 (14.0)	
- 4	56 (80.0)	87 (76.3)	

Características basales	Sin EAC (70)	Con EAC (114)	Valor p
Tipo de tratamiento, n(%)			0.20
- QT convencional	35 (50.0)	46 (40.3)	
- Nuevas terapias	35 (50.0)	68 (59.6)	
Nº de líneas previas de tratamiento			0.39
- Media (DE)	1.41 (0.96)	1.46 (0.96)	
- Mediana (RIC)	1 (1-1)	1 (1-2)	
Duración de tratamiento (meses)			0.79
- Media (DE)	6,9 (7,5)	6.7 (6.5)	
- Mediana (RIC)	4 (2.7)	4 (2-9)	
Enfermedad dermatológica previa			0.40
- No	69 (98.6)	110 (96.5)	
- Sí	1 (1.4)	4 (3.5)	
EANC			0.94
- No	42 (60.0)	69 (60.5)	
- Sí	28 (40.0)	45 (39.5)	
PS (ECOG)			0.07
- 0	7 (10.0)	2 (1.7)	
- 1	53 (75.7)	89 (78.1)	
- 2	9 (12.6)	21 (18.4)	
- 3	1 (1.4)	2 (1.7)	

Tabla 19. EAC: evento adverso cutáneo; EANC: evento adverso no cutáneo; PS: performance status; ECOG: eastern cooperative oncology group; QT: quimioterapia; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico, N°: número.

8.5.2 Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de eventos adversos no cutáneos

Al contrario que en el apartado anterior, sí se encontraron diferencias entre los pacientes que presentaron eventos adversos no cutáneos frente a los que no los presentaron (tabla 20).

No se encontraron diferencias en el sexo, edad, estadio tumoral o estado general. Sin embargo, sí se hallaron diferencias significativas en las siguientes características: tipo de tumor (eventos adversos no cutáneos más frecuentes en tumores digestivos y cáncer de mama, 42.5% vs. 35.1% y 34.2 % vs.19.8%, respectivamente; $p=0.048$); tipo de tratamiento (más frecuentes con quimioterapia vs. nuevas terapias, 60.3% vs. 39.7% respectivamente; $p<0.0001$); duración de tratamiento (más frecuentes con menor tiempo de duración de tratamiento, 5.3 vs. 7.8 meses, $p=0.003$).

Tabla 20. Diferencias en las características basales en función de la presencia o no de EANCs.

Características basales	Sin EANCs (111)	Con EANCs (73)	Valor p
Sexo, n (%)			
- Hombre	54 (48.6)	27 (37.0)	0.12
- Mujer	57 (51.3)	46 (63.0)	
Edad al diagnóstico			
- Media (DE)	60.8 (12.1)	60.1 (11.3)	0.54
- Mediana (RIC)	63.8 (51.4-71.1)	63.0 (51.4-68.5)	
Tipos de tumor, n (%)			
- Digestivo	39 (35.1)	31 (42.5)	0.048
- Mama	22 (19.8)	25 (34.2)	
- Pulmón	21 (18.9)	8 (11.0)	
- Urorrenal	15 (13.5)	3 (4.1)	
- Ginecológico	7 (6.3)	2 (2.7)	
- Otros	7 (6.3)	3 (4.1)	

Características basales	Sin EANCs (111)	Con EANCs (73)	Valor p
Estadio tumoral, n (%)			
- 2	8 (7.2)	7 (9.6)	0.39
- 3	13 (11.7)	13 (17.8)	
- 4	90 (81.1)	53 (72.6)	
Tipo de tratamiento, n (%)			
- QT convencional	37 (33.3)	44 (60.3)	<0.0001
- Nuevas terapias	74 (66.7)	29 (39.7)	
Nº de líneas previas de tratamiento			
- Media (DE)	1.41 (0.83)	1.49 (1.16)	0.71
- Mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-1)	
Duración tratamiento (meses)			
- Media (DE)	7.8 (7.1)	5.3 (6.1)	0.003
- Mediana (RIC)	5 (2-11)	3 (2-5)	
Enfermedad dermatológica previa			
- No	108 (97.3)	71 (97.3)	1.00
- Sí	3 (2.7)	2 (2.7)	
PS (ECOG)			
- 0	7 (6.3)	2 (2.7)	0.193
- 1	89 (80.2)	53 (72.6)	
- 2	14 (12.6)	16 (21.9)	
- 3	1 (0.9)	2 (2.7)	

Tabla 20. EANC: evento adverso no cutáneo; PS: performance status; ECOG: eastern cooperative oncology group; QT: quimioterapia; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico, N°: número.

8.6 CALIDAD DE VIDA GENERAL EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO Y DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO DE EVENTOS ADVERSOS

Del total de los 184 pacientes que se incluyeron en el estudio, todos ellos respondieron al cuestionario PRO FACT-G, con un valor medio de 66 ± 12.9 ; los valores para los subdominios fueron los siguientes: 17.8 ± 4.8 en el estado físico general de salud; 19.1 ± 4.4 en el ambiente familiar y social; 14.8 ± 3.8 en el estado emocional; 14.3 ± 4.7 en la capacidad de funcionamiento personal.

8.6.1 Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de eventos adversos cutáneos

En nuestro estudio los pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos tuvieron una menor puntuación global en la escala FACT-G con respecto a los que no los presentaron, pero estas diferencias no fueron significativas. No obstante, al analizar los datos por subdominios sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, tanto en el subdominio del estado físico general de salud (con eventos adversos cutáneos *vs.* sin eventos adversos cutáneos: 17.2 *vs.* 18.8, $p=0.02$), como en el subdominio del estado emocional (con eventos adversos cutáneos *vs.* sin eventos adversos cutáneos: 14.3 *vs.* 15.5, $p=0.04$), siendo peor la calidad de vida en estos subdominios en los pacientes que presentaron eventos adversos cutáneos frente a los que no (tabla 21).

Tabla 21. Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de EACs.

Indice de calidad de vida	Total (n=184)	Sin EAC (70)	Con EAC (114)	Valor p
Indice FACTG - Media (IC 95%)	66.0 (64.1-67.8)	67.1 (64.2-69.9)	65.3 (62.8-67.7)	0.37
Estado físico general de salud - Media (IC 95%)	17.8 (17.1-18.4)	18.8 (17.7-19.8)	17.2 (16.2-18.1)	0.02
Ambiente familiar y social - Media (IC 95%)	19.1 (18.4-19.7)	18.7 (17.6-19.7)	19.3 (18.5-20.0)	0.52
Estado emocional - Media (IC 95%)	14.8 (14.2-15.3)	15.5 (14.4-16.1)	14.3 (13.5-15.0)	0.04
Capacidad funcionamiento personal - Media (IC 95%)	14.3 (13.6-14.9)	14.0 (12.9-15.0)	14.5 (13.6-15.3)	0.36

Tabla 21. EAC: evento adverso cutáneo; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; IC: intervalo de confianza.

8.6.2 Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de eventos adversos no cutáneos

Al igual que en el apartado anterior tampoco se encontraron diferencias en el valor global del FACT-G entre los pacientes que presentaron eventos adversos no cutáneos frente a los que no los presentaron. Sin embargo, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas al analizar los datos por subdominios, siendo la calidad de vida peor en los pacientes que presentaron eventos adversos no cutáneos en los subdominios del estado físico general de salud (con eventos adversos no cutáneos vs. sin eventos adversos no cutáneos: 16.9 vs. 18.4, $p=0.03$) y en el estado emocional (con eventos adversos

no cutáneos vs. sin eventos adversos no cutáneos: 13.8 vs. 15.4, $p=0.008$) (tabla 22).

Tabla 22. Diferencias en la calidad de vida en función de la presencia o no de EANCs.

Índice de calidad de vida	Total (n=184)	Sin EANC (111)	Con EANC (73)	Valor p
Índice FACTG - Media (IC 95%)	66.0 (64.1-67.8)	67.3 (64.9-69.6)	64.0 (60.8-67.1)	0.098
Estado físico general de salud - Media (IC 95%)	17.8 (17.1-18.4)	18.4 (17.5-19.2)	16.9 (15.8-18.0)	0.030
Ambiente familiar y social - Media (IC 95%)	19.1 (18.4-19.7)	18.9 (18.0-19.7)	19.2 (18.2-20.1)	0.437
Estado emocional - Media (IC 95%)	14.8 (14.2-15.3)	15.4 (14.7-16.0)	13.8 (12.9-14.6)	0.008
Capacidad funcionamiento personal - Media (IC 95%)	14.3 (13.6-14.9)	14.5 (13.6-15.3)	14.0 (12.9-15.0)	0.457

Tabla 22. EANC: evento adverso no cutáneo; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; IC: intervalo de confianza.

8.7 DETERMINANTES DE LA CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

En nuestro estudio no se demostró una relación entre la calidad de vida general, medida mediante el cuestionario PRO FACT-G (total y subdominios), y el tipo de tumor, duración o tipo de tratamiento, ni tampoco con el número de líneas de tratamiento previas recibidas. Por el contrario, sí se encontró relación con el estadio tumoral ($p=0.02$), el

estado general medido por el PS(ECOG) ($p=0.0001$), el número y gravedad de los eventos adversos cutáneos ($p=0.03$ y $p=0.01$, respectivamente) y el número de eventos adversos no cutáneos ($p=0.02$) (tabla 23).

Al analizar los datos por subdominios, los resultados fueron los siguientes:

- El subdominio del estado físico general de salud se asoció con el PS (ECOG) ($p=0.0001$), el número y la gravedad de los eventos adversos cutáneos ($p=0.01$ y $p=0.001$, respectivamente) y el número de eventos adversos no cutáneos ($p=0.03$).
- El subdominio del ambiente familiar y social sólo se asoció con el estadio tumoral ($p=0.004$).
- El subdominio del estado emocional se asoció con el estadio tumoral ($p=0.001$), el PS (ECOG) ($p=0.0009$), la gravedad de los eventos adversos cutáneos ($p=0.0009$) y el número de eventos adversos no cutáneos ($p=0.02$).
- El subdominio de la capacidad de funcionamiento personal se asoció con el PS (ECOG) ($p=0.002$) y el número de eventos adversos cutáneos y no cutáneos ($p=0.02$ y $p=0.025$, respectivamente).

Tabla 23. Relación entre la calidad de vida (FACT-G y subdominios) y características basales.

Variable	Índice FACTG Media (DE)	Estado físico Media (DE)	Familiar-social Media (DE)	Emocional Media (DE)	Funcionamiento personal Media (DE)
Tipo tumor					
- Mama	65.8 (11.0)	17.4 (4.6)	19.9 (3.7)	14.3 (3.4)	14.1 (5.0)
- Digestivo	67.4 (13.2)	18.3 (4.5)	18.8 (4.6)	15.4 (3.9)	14.8 (4.2)
- Pulmón	63.6 (7.8)	17.1 (5.0)	18.3 (3.6)	14.9 (4.7)	13.3 (4.0)
- Ginecológico	63.5 (7.8)	16.2 (4.6)	19.5 (2.2)	13.8 (2.7)	14.0 (4.1)
- Urorrenal	65.9 (14.1)	19.1 (5.1)	17.7 (5.6)	14.1 (3.5)	15.0 (5.3)
- Otros	66.4 (18.9)	17.4 (6.5)	20.4 (6.4)	14.0 (4.3)	14.4 (6.9)
Valor p	0.926	0.575	0.364	0.302	0.662

RESULTADOS

Variable	Índice FACTG Media (DE)	Estado físico Media (DE)	Familiar-social Media (DE)	Emocional Media (DE)	Funcionamiento personal Media (DE)
Estadio					
- 2	76.9 (14.9)	20.1 (5.6)	22.5 (3.8)	17.7 (4.5)	16.6 (5.7)
- 3	65.5 (12.6)	17.3 (5.1)	19.3 (3.9)	15.1 (3.8)	13.8 (4.6)
- 4	64.9 (12.2)	17.7 (4.6)	18.7 (4.4)	14.4 (3.7)	14.2 (4.5)
Valor p	0.022	0.154	0.004	0.001	0.214
Performance status (ECOG)					
- 0	81.3 (13.2)	22.2 (4.7)	22.1 (3.0)	18.0 (5.2)	19.0 (4.3)
- 1	67.0 (12.2)	18.5 (4.4)	19.0 (4.4)	15.0 (3.7)	14.3 (4.7)
- 2	58.9 (10.0)	14.0 (3.6)	18.3 (4.4)	12.9 (3.1)	13.7 (3.6)
- 3	45.3 (3.8)	9.0 (3.0)	18.0 (3.6)	11.0 (2.0)	7.3 (2.9)
Valor p	0.0001	0.0001	0.123	0.0009	0.002
Tipo de tratamiento					
-QT convencional	66.5 (13.0)	17.5 (4.8)	19.5 (3.9)	15.3 (3.9)	14.2 (4.7)
- Nuevas terapias	64.9 (12.6)	17.4 (4.9)	18.5 (5.0)	14.6 (3.9)	14.4 (4.4)
Valor p	0.711	0.537	0.279	0.265	0.939
Nº tratamientos previos					
- 1	65.3 (12.3)	17.9 (4.2)	18.4 (4.9)	14.7 (3.5)	14.2 (4.4)
- 2	64.5 (12.6)	16.1 (5.5)	19.8 (3.1)	13.7 (4.6)	14.9 (5.3)
- 3	53.7 (6.7)	16.0 (2.9)	16.7 (2.9)	12.7 (3.5)	8.2 (2.1)
- 4	64.3 (17.5)	17.0 (7.8)	17.7 (6.6)	14.3 (2.5)	15.3 (5.8)
- 5	59.0 (15.5)	16 (5.6)	15.5 (3.5)	15.5 (3.5)	12.0 (4.2)
- 7	57 (-)	17 (-)	18 (-)	12 (-)	10 (-)
Valor p	0.402	0.666	0.412	0.756	0.094
Nº de ciclos					
- De 1 a 5	64.1 (12.2)	17.2 (4.8)	18.7 (4.0)	14.2 (4.0)	14.0 (4.5)
- Entre 6 y 10	69.9 (14.5)	18.8 (5.1)	19.4 (4.1)	15.9 (3.8)	15.8 (5.5)
- Entre 11 y 15	68.9 (15.7)	18.2 (4.5)	21.1 (6.6)	15.2 (4.2)	14.3 (5.0)
- Entre 16 y 20	65.2 (10.9)	18.7 (4.4)	18.0 (6.0)	15.1 (2.6)	13.4 (2.6)
- Más de 20	66.7 (9.9)	18.8 (4.7)	18.9 (4.0)	15.0 (2.6)	13.9 (3.6)
Valor p	0.449	0.572	0.841	0.409	0.535
Nº de EACs					
- 1	68.4 (13.6)	18.4 (4.2)	20.0 (4.4)	14.3 (4.0)	15.6 (4.7)
- 2	61.3 (12.3)	15.6 (5.6)	18.4 (4.5)	14.5 (3.9)	12.8 (4.6)
- 3	61.3 (12.1)	15.8 (5.4)	18.1 (3.1)	13.3 (4.5)	14.1 (4.2)
Valor p	0.032	0.019	0.145	0.727	0.023
Gravedad de los EACs					
- Leve	68.0 (13.5)	18.7 (4.6)	19.4 (4.4)	14.9 (3.8)	14.9 (5.1)
- Moderado	64.3 (11.6)	15.9 (4.9)	19.5 (4.1)	14.3 (4.1)	14.5 (4.1)
- Grave	54.6 (13.9)	13.7 (4.8)	17.5 (4.8)	10.7 (2.5)	12.7 (5.3)
Valor p	0.011	0.001	0.282	0.0009	0.459
Nº de EANCs					
- 0	67.3 (12.7)	18.4 (4.7)	18.9 (4.5)	15.4 (3.7)	14.5 (4.7)
- 1	65.2 (13.2)	17.2 (4.9)	19.7 (4.0)	13.9 (4.1)	14.4 (4.6)
- 2	56.1 (9.2)	15.0 (3.9)	16.2 (5.1)	13.1 (2.7)	11.8 (4.7)
Valor p	0.023	0.038	0.066	0.022	0.025

Tabla 23. EAC: evento adverso cutáneo; EANC: evento adverso no cutáneo; QT: quimioterapia; FACT-G: functional assessment of cancer therapy-general; ECOG: eastern cooperative oncology group; N°: número; DE: desviación estándar.

Por otra parte, los resultados del análisis bivariante demostraron que la calidad de vida, medida por FACT-G, es peor en los estadios tumorales 3 ($\beta=-11.4$; $p=0.005$) y 4 ($\beta=-12.0$; $p=0.001$), respecto al estadio 2. El estado general del paciente, evaluado mediante el PS(ECOG), también se relacionó con la calidad de vida en forma de gradiente, con coeficientes β de -14.37, -22.47 y -36.0 y valores p muy significativos. El sexo femenino también se asoció con una peor calidad de vida ($\beta=-4.62$; $p=0.01$). Por el contrario, haber recibido tratamiento profiláctico para potenciales eventos adversos cutáneos mejoró significativamente la calidad de vida ($\beta=15.5$; $p=0.01$). Por último, las siguientes variables no se relacionaron con la calidad de vida: aparición de eventos adversos cutáneos, tipo de tratamiento, tipo de tumor, duración del tratamiento, número de líneas previas de tratamiento, presencia de comorbilidades, edad.

En el modelo multivariante, las variables asociadas a la calidad de vida fueron el estadio tumoral (estadios 3 y 4; $\beta=-10.1$ y -11.5 , respectivamente; $p<0.01$), el estado general PS(ECOG) 1, 2 y 3; $\beta=-14.6$, -21.2 y -34.1 , respectivamente; $p<0.0001$), el sexo femenino ($\beta=-4.0$; $p=0.02$) y haber recibido tratamiento profiláctico para potenciales eventos adversos cutáneos ($\beta=13.7$; $p=0.01$) (tabla 24).

Tabla 24. Determinantes de la calidad de vida en los análisis bivariante y multivariante.

Variables	Bivariante B [IC 95%] (valor p)	Multivariante B [IC 95%] (valor p)
EACs	-1.88 [-5.73; 1.98] (0.339)	
Tratamiento		
- QT convencional	1	
- Nuevas terapias	-0.98 [-4.76; 2.80] (0.610)	
Tipo de tumor		
- Mama	1	
- Digestivo	1.63 [-3.20; 6.47] (0.505)	
- Pulmón	-2.14 [-8.19; 3.91] (0.485)	
- Ginecológico	-2.21 [-11.5; 7.11] (0.640)	
- Urorrenal	0.18 [-6.92; 7.28] (0.961)	
- Otros	0.60 [-7.98; 9.18] (0.891)	
Estadio tumoral		
- 2	1	1
- 3	-11.4 [-19.4; -3.42] (0.005)	-10.18 [-17.38; 2.99] (0.006)
- 4	-12.0 [-18.7; -5.29] (0.001)	-11.59 [-17.66; -5.52] (<0.0001)
Nº de ciclos		
- De 1 a 5	1	
- Entre 6 y 10	5.75 [0.92; 10.58] (0.020)	
- Entre 11 y 15	4.82 [-1.95; 11.60] (0.162)	
- Entre 16 y 20	1.11 [-7.66; 9.88] (0.804)	
- Más de 20	2.55 [-3.89; 9.00] (0.436)	
Performance status (ECOG)		
- 0	1	1
- 1	-14.37 [-22.41; -6.32] (0.001)	-14.63 [-22.26; -7.01] (<0.0001)
- 2	-22.47 [-31.36; -13.57] (<0.0001)	-21.28 [-29.72; 12.85] (<0.0001)
- 3	-36.0 [-51.60; -20.40] (<0.0001)	-34.11 [-48.91; -19.31] (<0.0001)
Nº meses tratamiento	0.15 [-0.12; 0.42] (0.278)	
Nº de tratamientos previos		
- Uno		
- Dos	-0.76 [-6.54; 5.03] (0.796)	
- Más de dos	-6.96 [-15.07; 1.15] (0.092)	
Patología concomitante	-2.35 [-6.38; 1.68] (0.252)	
Tratamiento profiláctico	15.59 [2.91; 28.28] (0.016)	13.77 [2.36; 25.17] (0.018)
Edad	-0.05 [-0.21; 0.10] (0.502)	
Sexo femenino	-4.62 [-8.34; -0.89] (0.015)	-4.01 [-7.40; -0.63] (0.020)

Tabla 24. EAC: evento adverso cutáneo; QT: quimioterapia; ECOG: eastern cooperative oncology group; Nº: número.



9 DISCUSIÓN

En la actualidad el cáncer sigue representando una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo occidental y se estima que su incidencia continuará aumentando en las próximas décadas(1).

Afortunadamente, la mortalidad por cáncer ha disminuido y a ello han contribuido tanto las campañas de detección precoz, como los avances en el tratamiento antineoplásico(105-108).

En los últimos años los progresos en el conocimiento de la biología tumoral y la identificación de nuevas dianas moleculares han permitido el desarrollo de un gran número de fármacos que han demostrado un mejor control de la enfermedad y en muchos casos una mejora en la supervivencia con respecto a los fármacos quimioterápicos clásicos(109-111).

Los tratamientos antineoplásicos pueden asociarse a múltiples eventos adversos y los más conocidos son los derivados de los fármacos quimioterápicos clásicos, como por ejemplo la alopecia, la mucositis, la toxicidad gastrointestinal o la hematológica, entre otros. Sin embargo, no debemos olvidar que los eventos adversos cutáneos pueden ser frecuentes y ocurrir tanto con fármacos quimioterápicos clásicos como con terapias dirigidas contra nuevas dianas moleculares, y aunque en su mayoría no son graves, pueden afectar a la calidad de vida, interferir en la adherencia al tratamiento y consecuentemente repercutir en el control de la enfermedad y la supervivencia.

Por tanto, estamos ante un escenario en el cual se estima que tanto la incidencia del cáncer, así como la supervivencia irán aumentando. Si a ello sumamos el hecho de que la disponibilidad de nuevos fármacos será exponencial, probablemente aumentará el uso de fármacos antineoplásicos, tanto quimioterápicos clásicos como nuevas moléculas.

Si tenemos en cuenta todos los factores anteriormente mencionados, la enfermedad se cronificará y previsiblemente los pacientes recibirán un mayor número de líneas de tratamiento y con ello aumentará también la probabilidad de desarrollar eventos adversos, incluyendo los cutáneos. De este modo, la tolerancia al tratamiento y el mantenimiento de la calidad de vida serán aspectos fundamentales en un abordaje centrado en el paciente.

Por este motivo es importante conocer los distintos eventos adversos cutáneos y su impacto en la calidad de vida, establecer un enfoque multidisciplinar, instaurar medidas preventivas y hacer hincapié en la necesidad de la educación y asesoramiento de los pacientes. Todo ello nos permitirá optimizar el manejo de estas toxicidades y minimizar su impacto en la calidad de vida y en el control de la enfermedad.

9.1 HALLAZGOS DE NUESTRO ESTUDIO Y COMENTARIOS

9.1.1 Características generales de la muestra

En nuestro estudio se incluyeron un total de 184 pacientes que estaban recibiendo tratamiento antineoplásico activo. Hubo un ligero predominio del sexo femenino y la edad media fue de 60 años.

Las neoplasias más frecuentes fueron los tumores digestivos, seguidos del cáncer de mama y del cáncer de pulmón. Según los datos

procedentes de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y del Global Cancer Observatory (GCO), los tumores más frecuentes en la estimación de la incidencia en 2020 para ambos sexos serán el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón; si tenemos en cuenta los casos prevalentes en 2018, los más frecuentes en España fueron los tumores digestivos, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón(3, 7). Los datos de nuestra muestra se aproximan a las estadísticas publicadas, teniendo en cuenta que sólo hemos incluido a los pacientes que estaban recibiendo tratamiento antineoplásico activo, excluyendo la radioterapia y la hormonoterapia (tratamientos habituales para el cáncer de próstata).

La mayor parte de los pacientes tenían un estadio de enfermedad avanzado, esto es, estadio IV o enfermedad diseminada a distancia, constituyendo este grupo más de tres cuartas partes de la muestra. Probablemente esta diferencia sea debida a que en el hospital de día donde se administran los tratamientos antineoplásicos la mayor parte de los pacientes se engloban dentro de un estadio IV, y la duración del tratamiento no está *a priori* definida, al contrario de lo que ocurre con los pacientes con estadios de enfermedad localizada (II, III), que reciben tratamiento adyuvante durante un período de tiempo predeterminado para posteriormente realizar el seguimiento.

La gran mayoría de los pacientes presentaban un buen estado general medido mediante el *performance status* (ECOG), lo cual podría explicarse por un mejor manejo de los síntomas asociados a la enfermedad y las toxicidades derivadas de los tratamientos con respecto al pasado, sin olvidar que el tratamiento antineoplásico *per se* también puede mejorar los síntomas asociados a la enfermedad. Por otra parte, debemos tener en cuenta que habitualmente, salvo en determinadas circunstancias, no se indica tratamiento antineoplásico

en aquellos pacientes con un mal estado general (performance status (ECOG) 4).

En lo referente al tipo de tratamiento, más de la mitad de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con nuevas terapias, bien en monoterapia o en combinación con fármacos quimioterápicos clásicos. Cabe destacar que dentro de las nuevas terapias la más frecuente fue la inmunoterapia, lo cual refleja la irrupción de esta nueva modalidad de tratamiento en el arsenal terapéutico contra el cáncer.

La media de duración del tratamiento fue de 6.8 meses y más de la mitad de los pacientes habían recibido entre 1 y 2 líneas previas de tratamiento.

Sólo 5 pacientes tenían antecedentes de enfermedades dermatológicas previas (2 pacientes con psoriasis, 1 paciente con dermatomiositis paraneoplásica, 1 paciente con dermatitis de contacto irritativa de manos y otro con liquen simple crónico).

9.1.2 Eventos adversos

9.1.2.1 Eventos adversos cutáneos

Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentaron eventos adversos cutáneos (EACs), siendo los más frecuentes el prurito, la xerosis, la EPP, la alopecia y la erupción papulopustulosa. La mayor parte de los casos fueron EACs leves o moderados que precisaron únicamente tratamientos tópicos. Otros autores reportaron en sus trabajos datos similares (Lee y colaboradores, Barbu y colaboradores, Rosen y colaboradores), en los cuales estas toxicidades también se encontraron entre las más frecuentes(112-114).

En nuestro estudio el prurito y la xerosis fueron los EACs más frecuentes. El prurito fue mucho más frecuente con las nuevas

terapias que con la quimioterapia convencional y en su mayor parte fueron casos leves. Santoni y colaboradores concluyeron en su meta-análisis que el tratamiento con terapias dirigidas se asocia a un riesgo significativo de prurito, siendo mayor con inhibidores de EGFR y con inmunoterapias(115). Con respecto a la xerosis, ésta fue ligeramente superior con las nuevas terapias, e igualmente la mayoría de los casos fueron leves.

La erupción papulopustulosa puede ser muy frecuente con algunas moléculas, fundamentalmente inhibidores de EGFR como cetuximab o panitumumab (entre el 75% y el 90% de los pacientes pueden desarrollar este tipo de evento adverso(64, 116)). En nuestra serie este tipo de toxicidad se encontró entre las más frecuentes y en su mayor parte se trató de casos leves. Cabe destacar que a pesar del beneficio del tratamiento profiláctico con tetraciclinas orales antes de iniciar un tratamiento con inhibidor de EGFR comunicado en sendas revisiones sistemáticas por Bachet y colaboradores y Petrelli y colaboradores, sólo el 3.5% de los pacientes de nuestro estudio recibió tratamiento profiláctico(67, 117).

Los eventos adversos que afectan a las manos y a los pies pueden ocasionarlos tanto fármacos quimioterápicos clásicos como nuevas terapias y su frecuencia varía según las moléculas y las series (10-60%) (90). En nuestro trabajo, la EPP también se encontró entre los EACs más frecuentes, siendo la mayor parte leves; la RCMP fue por el contrario menos frecuente. Un total de 9 pacientes precisaron interrupción del tratamiento por toxicidades que afectaron a las manos y/o los pies (7 EPP, 2 RCMP). Ningún paciente recibió tratamiento profiláctico, a pesar del potencial beneficio del celecoxib en la prevención de la EPP y de las cremas basadas en urea en el caso de la RCMP(50, 118).

En nuestro estudio los casos de alopecia se asociaron al tratamiento quimioterápico convencional y más de la mitad fueron de

grado 2. La alopecia es un evento adverso frecuente derivado de los fármacos antineoplásicos y clásicamente se ha relacionado con los fármacos quimioterápicos convencionales (alquilantes, taxanos), aunque también se ha descrito con nuevas terapias (terapias dirigidas, inmunoterapia)(86, 87).

Las toxicidades relacionadas con el aparato ungueal pueden relacionarse con quimioterápicos convencionales y nuevas terapias, especialmente con taxanos e inhibidores de EGFR(119). En concreto en nuestro estudio se recogieron casos en forma de onicolisis en relación con los taxanos y en forma de paroniquia secundaria al tratamiento con inhibidores de EGFR.

Los cambios pigmentarios pueden presentarse en forma de hiper e hipopigmentaciones, siendo habitualmente más frecuentes las primeras con los fármacos quimioterápicos clásicos y las segundas con las nuevas terapias(120). En nuestro trabajo, los pacientes que presentaron cambios en forma de hiperpigmentación recibieron tratamiento con quimioterápicos clásicos (capecitabina, sales de platino y taxanos) y los que presentaron cambios hipopigmentarios recibieron nuevas terapias, en concreto inmunoterapia.

La mayoría de los casos agrupados dentro de las erupciones cutáneas de especial interés o rash fueron leves. No obstante, dos casos precisaron interrupción del tratamiento, uno de ellos por lupus cutáneo subagudo en relación con pemetrexed y el otro por eritema exudativo multiforme asociado a vandetanib. Ningún paciente tuvo complicaciones graves en relación con este tipo de EAC.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto al número o gravedad de los EACs entre la quimioterapia convencional y las nuevas terapias. Por el contrario, Rosen y colaboradores sí notificaron un mayor número de EACs con

terapias dirigidas, así como una peor calidad de vida con respecto a los pacientes que recibieron terapias no dirigidas(114).

9.1.2.2 Eventos adversos no cutáneos

Más de un tercio de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentó eventos adversos no cutáneos (EANCs). Los más frecuentes fueron la astenia, la neurotoxicidad y los trastornos gastrointestinales. En su mayor parte fueron toxicidades de carácter leve y no se registró ningún EANC de grado 4.

En nuestro estudio la astenia fue más habitual entre los pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico convencional. No obstante, aunque la astenia es un síntoma muy frecuente en los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico (30-60%) no debemos olvidar que puede haber otros factores involucrados como factores psicosociales, genéticos o biológicos(121). Entre los pacientes que presentaron neurotoxicidad, la mayoría fueron casos leves y todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento quimioterápico convencional, fundamentalmente paclitaxel u oxaliplatino. En cuanto a los trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas-vómitos), la mayor parte de los pacientes que tuvieron este tipo de toxicidad estaban siendo tratados con quimioterápicos convencionales (irinotecán, sales de platino, ciclofosfamida, doxorubicina, capecitabina), no obstante, una cuarta parte estaban recibiendo nuevas terapias en monoterapia (nivolumab, pembrolizumab, cetuximab).

9.1.3 Calidad de vida

La calidad de vida es un concepto complejo que se asocia a la idea de bienestar y está influenciada por diferentes áreas como la salud

física, el estado psicológico, el nivel de independencia o bienestar material, el desarrollo y las relaciones sociales(122).

La OMS define la salud como un estado de completo bienestar físico, emocional y social, y no sólo como la ausencia de enfermedad. Por lo tanto, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evalúa el impacto que tiene una enfermedad o su tratamiento sobre la percepción del individuo con respecto a su estado de salud(122).

La CVRS se puede evaluar a través de diversos cuestionarios validados, ya sean genéricos o específicos. En este sentido, el término PRO (*patient reported outcome*) fue propuesto por la FDA en 2001 en el seno de un grupo de trabajo denominado *PRO Harmonization Group*, con el propósito de cuantificar el impacto de una enfermedad y su tratamiento desde la perspectiva del paciente(123). Por tanto, los PRO recogen información subjetiva, aportan datos adicionales a los parámetros objetivos y ayudan a planificar un abordaje integral para el cuidado de los pacientes.

Diversas publicaciones han resaltado la importancia de incorporar los PRO como una herramienta fundamental para evaluar la calidad de vida, y no sólo en los ensayos clínicos sino también en la práctica clínica habitual(124-128). Esto se debe a que existen una serie de problemas al respecto: la calidad de vida no se incluyó como objetivo en una gran parte de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad de nuevos fármacos antineoplásicos(129-131); la concordancia entre las valoraciones subjetivas de los pacientes y las valoraciones realizadas por los facultativos en ocasiones es baja-moderada (132, 133); las toxicidades subjetivas son susceptibles de ser infraestimadas y en caso de que se recojan dichos datos y se publiquen, suele haber un retraso en su publicación(134, 135).

Afortunadamente, la calidad de vida se considera un tema de interés creciente tanto para las sociedades científicas como para las

agencias reguladoras y cada vez más estudios la incluyen entre sus objetivos(136, 137). Prueba de ello es que tanto la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) como la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), incluyen los datos de calidad de vida como uno de los parámetros a tener en cuenta a la hora de evaluar nuevos tratamientos antineoplásicos, consiguiéndose la puntuación máxima si además de los resultados óptimos en supervivencia se objetiva una mejoría en la calidad de vida y/o reducción de los eventos adversos (138-141).

Implementar los PRO, no sólo en ensayos clínicos, sino también en la práctica clínica habitual, ayuda a identificar toxicidades derivadas de los tratamientos, mejora el manejo de los síntomas asociados y secundariamente podría tener un papel como factor pronóstico(142, 143). Se ha observado en algunos trabajos que la implementación de los PRO junto con un abordaje integral centrado en el paciente se asocia a una mejoría de la calidad de vida, con un menor número de hospitalizaciones y en algunos casos con una mejor supervivencia(144-147).

Actualmente disponemos de información acerca del impacto que puede tener un evento adverso cutáneo concreto en la calidad de vida, pero no existen datos extensos en la literatura que evalúen el impacto de dichos eventos adversos considerados en su conjunto en el contexto de la práctica clínica habitual, incluyendo tanto fármacos quimioterápicos clásicos como nuevas terapias; en concreto, a lo largo de la discusión destacaremos los trabajos de Rosen y colaboradores, Lee y colaboradores y Barbu y colaboradores, ya que sus trabajos consideraron como objetivo principal evaluar el impacto en la calidad de vida de los eventos adversos cutáneos(112-114).

Por todo lo expuesto anteriormente, y dado que no disponemos de datos en nuestro medio acerca del impacto que tienen los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos

que reciben tratamiento antineoplásico, consideramos pertinente evaluar en qué medida pueden éstos afectar a la CVSR.

A diferencia de los trabajos de los autores previamente mencionados en los que sólo utilizaron una única herramienta PRO (DLQI o SKINDEX-16), en nuestro estudio hemos utilizado varios cuestionarios; uno más genérico (FACT-G) y otros más específicos (DLQI, SKINDEX-16, FACT-EGFRI-18) con el fin de extraer información sobre la calidad de vida global además de la específica cutánea y así disponer de más datos para conocer en mayor profundidad el impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida.

Se decidió elegir estos cuestionarios para poder obtener una información fiable y reproducible, dado que todos ellos están validados y con su correspondiente versión en castellano, su uso está ampliamente extendido y son multidimensionales (varios ítems para definir las diferentes dimensiones que evalúan la calidad de vida)(148-156).

9.1.3.1 Impacto de los eventos adversos cutáneos en la calidad de vida y diferencias en función del tipo de tratamiento

Para evaluar el impacto de los EACs en la calidad de vida se utilizaron los siguientes cuestionarios PRO: FACT-G, DLQI, SKINDEX-16 y FACT-EGFRI-18 (éste último sólo en los pacientes que desarrollaron EACs relacionados con inhibidores de EGFR).

La media de la calidad de vida general, determinada por el índice FACT-G, fue $65.3 \pm 13,4$; el subdominio en el que los pacientes tuvieron una puntuación más baja fue el de la capacidad de funcionamiento personal (14.5 ± 4.8) y el subdominio con la puntuación más alta fue el del ambiente familiar y social (19.3 ± 4.3);

Sharour y colaboradores obtuvieron resultados similares cuando evaluaron la calidad de vida en pacientes con cáncer durante el tratamiento, con un valor de FACT-G de 65.79 ± 12.03 (157).

Los valores medios del DLQI y del SKIDEX-16 fueron 8.4 ± 5 y 30.8 ± 16.9 , respectivamente. El subdominio del SKINDEX-16 con mayor impacto en la calidad de vida fue el de las emociones (15.0 ± 8.8) y el de menor impacto fue el de funcionamiento personal (5.2 ± 5.7). Diecisiete pacientes presentaron EACs relacionados con los inhibidores de EGFR y realizaron además un cuestionario PRO específico (FACT-EGFRI-18; puntuación media 47.2 ± 13.2).

Los EACs que mayor impacto tuvieron en la calidad de vida fueron la RCMP, las erupciones cutáneas de especial interés o *rash*, la EPP y la erupción papulopustulosa. Por el contrario, los cambios pigmentarios, la alopecia y la xerosis tuvieron un efecto menor. No se encontraron diferencias en la calidad de vida ni en el número total de EACs entre la quimioterapia convencional y las nuevas terapias, pero presentar toxicidades cutáneas moderadas-graves o tener 2 o más EACs sí afectó de manera negativa a la calidad de vida, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro estudio los EACs tuvieron impacto en la calidad de vida, y aunque es conocido que pueden afectar de manera relevante a la misma, los resultados de los diferentes trabajos varían entre sí. Esto puede deberse a que no existe homogeneidad en su diseño o a que se han utilizado distintos instrumentos para medir la calidad de vida, incluso cuestionarios *ad hoc* no validados (Boone y colaboradores y Wagner y colaboradores evaluaron el impacto de las toxicidades cutáneas derivadas de fármacos inhibidores de EGFR utilizando cuestionarios no validados (51 y 62 preguntas de respuesta libre respectivamente, con una parte dirigida al clínico y otra parte dirigida a los pacientes)(158, 159). Otra de las razones que podrían explicar las diferencias en la percepción que tienen los pacientes con

respecto a los EACs y en qué medida afectan a su calidad de vida, podría ser que en ocasiones un EAC concreto puede influir en el modo en que el paciente percibe su enfermedad y el tratamiento. En algunos trabajos se ha objetivado una mejoría de la calidad de vida en relación con determinados EACs y su gravedad, como por ejemplo con la erupción papulopustulosa o la RCMP. En estos casos los pacientes son conocedores de este tipo de toxicidades cutáneas y su relación con la respuesta al tratamiento, lo cual hace que no siempre sean percibidas como algo negativo, sino incluso como algo esperable(73, 74, 160, 161). Por otra parte, en lo que respecta a la alopecia, aunque es muy bien conocido su impacto negativo en la calidad de vida, en nuestro estudio este tipo de EAC se encontró dentro de las toxicidades con menor efecto sobre la misma. Este hecho se podría explicar porque la alopecia es una de las toxicidades más conocidas y esperadas por parte de los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, lo cual facilita que puedan desarrollar estrategias que les ayuden a afrontar dicha situación(162, 163). Esto refuerza la importancia de la necesidad de proporcionar información adecuada a los pacientes, así como implementar medidas preventivas y de manejo de los eventos adversos.

Charles y colaboradores evaluaron el impacto de los eventos adversos dermatológicos derivados de las terapias dirigidas(164). Para ello analizaron 21 estudios, en su mayoría observacionales, y concluyeron que el impacto en la calidad de vida fue bajo-moderado, afectando principalmente a los subdominios físico y emocional.

Como en nuestro estudio, Unger y colaboradores no encontraron diferencias en la calidad de vida entre los pacientes que recibieron quimioterapia convencional frente a los que recibieron tratamiento con terapias dirigidas(165). Tampoco Barbu y colaboradores hallaron diferencias de la calidad de vida medida mediante DLQI en función del tipo de tratamiento recibido

(quimioterapia vs terapia dirigida)(113). Por el contrario, en el trabajo de Rosen y colaboradores(114) sí observaron que los pacientes que recibieron tratamiento con terapias dirigidas asociaron una peor calidad de vida (SKINDEX-16 total y subdominio de emociones) y un mayor número de EAC con respecto a los pacientes que recibieron tratamiento con terapias no dirigidas. La mediana del SKINDEX-16 total de su estudio fue 36.5 (IC 95% 31.2-41.7). Este valor fue superior al de nuestro estudio (mediana 29; RIC 19-44) pero podría explicarse por un posible sesgo de selección, dado que los pacientes que se incluyeron en dicho estudio fueron los remitidos específicamente a una clínica de referencia para pacientes con EACs derivados de los tratamientos oncológicos (*The Skin and Eye Reactions to Inhibitors of EGFR and Kinases clinic*). No obstante, similar a nuestro trabajo, la xerosis, el prurito y la erupción papulopustulosa se encontraron entre los EACs más frecuentes. Lee y colaboradores también observaron que los pacientes que recibieron terapias dirigidas tuvieron una peor calidad de vida con respecto a los que recibieron quimioterapia convencional (4.69 ± 0.54 vs 3.45 ± 0.33 , respectivamente; medida por DLQI); similar a nuestro trabajo, la alopecia, la xerosis y el prurito se encontraron entre los EACs más frecuentes, siendo los de mayor impacto en la calidad de vida aquellos que afectaron a las manos y los pies, y los derivados de inhibidores de EGFR(112).

Con respecto a la concordancia entre lo percibido por el paciente y la gravedad determinada por el clínico, en nuestro estudio, sí se observó que los pacientes que presentaron EACs moderados-graves asociaron una peor calidad de vida cutánea (medida mediante el DLQI) con respecto a los pacientes que presentaron EACs leves, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No obstante, la evaluación de los síntomas dermatológicos por parte de los pacientes no siempre se corresponde con la gravedad definida por el

clínico y existen datos contradictorios en la literatura(132, 155). En algunos trabajos se ha observado que los clínicos no tienen en cuenta la frecuencia o gravedad de los EACs del mismo modo que los pacientes(Unger y colaboradores, Basch y colaboradores, Atherton y colaboradores)(165-167). Por el contrario, en otros estudios sí se observó una relación entre la gravedad de los EACs y la calidad de vida (Huggins y colaboradores, Joshi y colaboradores, Nardone y colaboradores) (168-170). Estas diferencias podrían deberse a que los clínicos tienden a monitorizar aquellos eventos adversos que consideran más importantes, ya sea por su frecuencia o su gravedad, por lo que otros *a priori* menos relevantes pueden pasar desapercibidos salvo que el propio paciente manifieste signos o síntomas asociados(171). Además, como se ha mencionado anteriormente, la percepción del EAC por parte del paciente como un signo de eficacia puede hacer que reconsidere dicha toxicidad y así abordarla desde un enfoque más positivo; incluso en ocasiones los pacientes minimizan su importancia por miedo a una suspensión del tratamiento y ello podría explicar también estas discrepancias(172, 173).

9.1.3.2 Otros resultados

En nuestro estudio la aparición de EACs no parece estar en relación con la edad, sexo, tipo de tumor, estadio tumoral, tipo o tiempo de duración del tratamiento, presencia de enfermedades dermatológicas previas o estado general de los pacientes. Por el contrario, los EANCs fueron más frecuentes en los pacientes afectos de cáncer de mama y tumores digestivos, así como en aquellos que recibieron quimioterapia convencional frente a las nuevas terapias, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Los tumores digestivos y el cáncer de mama fueron los más frecuentes en nuestro trabajo y a pesar del uso creciente de las nuevas terapias, la

quimioterapia convencional sigue siendo uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de estas neoplasias; por otra parte, EANCs como la neurotoxicidad o la emesis son más frecuentes con los quimioterápicos clásicos (sales de platino, taxanos, alcaloides de la vinca, alquilantes) y precisamente estos fármacos suelen formar parte de los esquemas de tratamiento más habituales en los tumores anteriormente mencionados, pudiendo explicar así los resultados relativos a los EANCs.

Tampoco se ha observado que los pacientes con eventos adversos (cutáneos o no cutáneos) presenten peor calidad de vida global (FACT-G), no obstante, sí que ésta fue peor en los subdominios emocional y del estado físico general de salud, con diferencias estadísticamente significativas. Estos subdominios también fueron los que mayor impacto negativo tuvieron en otros trabajos (Rosen y colaboradores, Wagner y colaboradores, Charles y colaboradores, Huggins y colaboradores), poniendo de manifiesto la importancia de un abordaje integral centrado en el paciente que tenga en cuenta las diferentes esferas que integran la calidad de vida(114, 159, 164, 168).

Por otra parte, presentar un estadio tumoral más avanzado, un peor estado general (PS(ECOG)) así como un mayor número y gravedad de EACs y EANCs se asoció con una peor calidad de vida global. Al explorar los posibles determinantes de la calidad de vida global en el análisis multivariante se observó que la calidad de vida se relacionó con el estadio tumoral, el estado general, el sexo femenino y con el hecho de haber recibido tratamiento profiláctico para potenciales EACs (en este último caso, el tratamiento profiláctico se asoció a una mejor calidad de vida). En nuestro estudio la calidad de vida no se asoció con la edad, no obstante, en el trabajo de Charles y colaboradores sí que observaron que la alteración en la calidad de vida fue significativamente superior en los pacientes jóvenes(164). Con respecto al efecto ligado al sexo hay datos contradictorios en la

literatura; en algunos trabajos no se observó dicho efecto(164, 174), mientras que en otros se comunicó que el sexo femenino se asoció a una peor calidad de vida(112, 113, 175). En este sentido se han observado también resultados dispares en otras enfermedades, lo cual podría deberse a las diferencias en la percepción de los síntomas, comorbilidades asociadas, grado de aceptación o características propias de cada individuo(176-178). Otro factor que se asoció a una mejor calidad de vida en nuestro estudio fue el hecho de haber recibido tratamiento profiláctico para un posible EAC. Este resultado ha de tomarse con cautela dado que el porcentaje de pacientes que lo recibieron fue muy bajo (sólo 4 pacientes de los 114 que desarrollaron EACs recibió tratamiento profiláctico). Llama la atención que tan pocos pacientes hayan recibido tratamiento profiláctico a pesar de los datos que avalan su beneficio en algunos EACs concretos, como por ejemplo la erupción papulopustulosa(50, 67, 179). Barbu y colaboradores evaluaron el impacto de los EACs en la calidad de vida de los pacientes oncológicos y ninguno de los 52 pacientes incluidos recibió tratamiento profiláctico(113). Una hipótesis que podría explicar este hecho es que puede que exista una mayor tendencia a pautar el tratamiento una vez que el EAC ya se ha instaurado. No siempre existen herramientas que puedan usarse en la práctica clínica habitual que permitan predecir qué pacientes van a desarrollar determinados EACs y pautar tratamiento profiláctico a todos ellos supone tratar a pacientes que no iban a presentar dicha toxicidad cutánea, sumando un tratamiento más a todo el conjunto que previamente podrían estar recibiendo (tratamiento para patologías concomitantes previas, tratamiento analgésico o profilaxis antiemética entre otros). En cualquier caso, no debemos olvidar que existen medidas preventivas no farmacológicas que pueden aportar beneficio a los pacientes sin que ello suponga añadir potenciales toxicidades.

Por último, en referencia a la información recibida con respecto a la posible aparición de EACs, en nuestro trabajo, el 73,6% de los pacientes refirió haber recibido información previa al inicio del tratamiento. En este sentido, diversos trabajos han resaltado la importancia de proporcionar una información adecuada a los pacientes que les ayude a enfrentarse al diagnóstico de su enfermedad y a los posibles eventos adversos derivados del tratamiento (Oberoi y colaboradores, Park y colaboradores, Lam y colaboradores(180-182)). En concreto, Sharour y colaboradores concluyeron en su trabajo que las necesidades no cubiertas y una información adecuada se relacionaron significativamente con la calidad de vida(157). Por este motivo es fundamental facilitar información adecuada a los pacientes relativa no sólo a su enfermedad y al tratamiento, sino también ofrecer asesoramiento con respecto a los eventos adversos, y en concreto los cutáneos, con normas específicas en cuanto a su prevención y manejo.

9.2 LIMITACIONES

Nuestro trabajo no está exento de limitaciones. Algunas son inherentes al propio diseño del estudio y otras están en relación con determinados procedimientos llevados a cabo durante el mismo o con las características generales de la muestra.

En cuanto al diseño del estudio, presenta las limitaciones propias de un estudio observacional y unicéntrico. Además, se ha evaluado la calidad de vida en un momento puntual y no se ha realizado una monitorización para determinar posibles cambios en diferentes momentos del tratamiento. En los pacientes que presentaron eventos adversos, cutáneos o no cutáneos, la evaluación de la calidad de vida no necesariamente se realizó cuando el evento adverso alcanzó su mayor grado, sin olvidar que no se puede excluir que los pacientes que no presentaron eventos adversos en el momento de la inclusión no

pudiesen presentarlos posteriormente. Por otra parte, no podemos descartar un posible sesgo de selección dado que sólo se incluyeron pacientes que estaban con tratamiento activo en el momento de la evaluación; esto significa que los pacientes con una interrupción del tratamiento (temporal o definitiva) asociada a un evento adverso o pacientes con un peor estado general y por tanto una peor calidad de vida *a priori*, fueron excluidos del estudio. Tampoco se incluyeron aquellos pacientes con incapacidad para cubrir los cuestionarios PRO, por lo que podría ser otra fuente de sesgo.

En referencia a las limitaciones relacionadas con los instrumentos utilizados, no todos los cuestionarios PRO fueron diseñados específicamente para evaluar la calidad relacionada con los EACs derivados de los fármacos antineoplásicos. En concreto, ni el DLQI ni el SKINDEX-16 incluyen preguntas que hagan referencia a los anejos (pelo, uñas) ni a las mucosas. Para intentar subsanar esta limitación se incluyó también el cuestionario FACT-EGFRI-18, que precisamente hace referencia a dichas preguntas. Además, podemos resaltar que en nuestro estudio se incluyeron pacientes que no presentaron eventos adversos y se ha evaluado no sólo la calidad de vida relacionada con los EACs mediante tres instrumentos PRO diferentes, sino la calidad de vida global mediante un cuestionario PRO específico para la población oncológica (FACT-G).

En cualquier caso, la creciente incorporación de estas herramientas, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual, nos permitirá disponer de más datos y conocer mejor el impacto de la enfermedad neoplásica y su tratamiento en la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

10 CONCLUSIONES

- Los eventos adversos cutáneos que aparecen en los pacientes oncológicos como consecuencia del tratamiento antineoplásico pueden llegar a empeorar su calidad de vida.
- Los eventos adversos cutáneos que con más frecuencia afectan a estos pacientes son el prurito, la xerosis, la eritrodisestesia palmoplantar y la alopecia.
- Según nuestros datos, los eventos adversos cutáneos que más afectan a la calidad de vida de estos pacientes son la reacción cutánea mano-pie, las reacciones cutáneas de especial interés o *rash*, la eritrodisestesia palmoplantar y la erupción papulopustulosa, llegando a provocar en ocasiones interrupciones en el tratamiento oncológico.
- De acuerdo con los datos que aportamos, la diferencia en la calidad de vida entre los pacientes que recibieron fármacos quimioterápicos clásicos y los que recibieron nuevas terapias es muy pequeña.
- La frecuencia de eventos adversos cutáneos es similar en los dos tipos de terapia antineoplásica.
- Presentan peores datos de calidad de vida los pacientes que tienen eventos adversos cutáneos de intensidad moderada-grave, o más de un episodio concomitante, independientemente de la intensidad del mismo.

- Tanto los eventos adversos cutáneos como no cutáneos repercuten negativamente en los subdominios del estado físico general y del estado emocional de la calidad de vida.
- Según nuestros resultados, el deterioro del estado general, el avance del estadio tumoral y pertenecer al sexo femenino se asociaron con peores datos de calidad de vida.
- Los pacientes que reciben un adecuado tratamiento profiláctico para posibles eventos adversos cutáneos tienen mejores índices de calidad de vida.



11 REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents, 2019 [Available from: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>].
2. WHO. International Agency for Research on Cancer: Cancer Tomorrow [Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>].
3. Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019 [Available from: <http://redecancer.org/es/page.cfm?id=210&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana,-2019>].
4. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2020 [Available from: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>].
5. WHO World Health Organization. Cancer Mortality Database, 2019 [Available from: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>].
6. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones, 2019 [Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDa-].
7. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory, 2019 [Available from: <https://gco.iarc.fr/>].
8. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
9. Puyo S, Montaudon D, Pourquier P. From old alkylating agents to new minor groove binders. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;89(1):43-61.

10. Chu E, Devita VT. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2005: Jones and Bartlett; 2005.
11. Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett.* 2015;237(3):219-27.
12. Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(6):889-901.
13. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol.* 2002;29(5 Suppl 15):21-33.
14. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther.* 2005;27(1):23-44.
15. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471-82.
16. Singh A, Kaur N, Singh G, Sharma P, Bedi P, Sharma S, et al. Topoisomerase I and II Inhibitors: A Patent Review. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2016;11(4):401-23.
17. Xiao B, Hong L, Cai X, Mei S, Zhang P, Shao L. The true colors of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncol Lett.* 2019;18(3):2165-72.
18. Gabizon AA, Patil Y, La-Beck NM. New insights and evolving role of pegylated liposomal doxorubicin in cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2016;29:90-106.
19. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer.* 1998;34(10):1514-21.
20. Lamb YN, Scott LJ. Liposomal Irinotecan: A Review in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Drugs.* 2017;77(7):785-92.
21. Zhou XJ, Rahmani R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids. *Drugs.* 1992;44 Suppl 4:1-16; discussion 66-9.

22. Martino E, Casamassima G, Castiglione S, Cellupica E, Pantalone S, Papagni F, et al. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(17):2816-26.
23. Joerger M. Treatment regimens of classical and newer taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(2):221-33.
24. Shen K, Ma X, Zhu C, Wu X, Jia H. Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:23262.
25. Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2017;24(2):171-9.
26. Pereira RB, Evdokimov NM, Lefranc F, Valentao P, Kornienko A, Pereira DM, et al. Marine-Derived Anticancer Agents: Clinical Benefits, Innovative Mechanisms, and New Targets. *Mar Drugs*. 2019;17(6).
27. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TP, Ward CW, Burgess AW. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res*. 2003;284(1):31-53.
28. Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1497-509.
29. Shah RR, Shah DR. Safety and Tolerability of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncology. *Drug Saf*. 2019;42(2):181-98.
30. Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:373-98.
31. Abad A. *Oncomecum 2017*: Permanyer; 2017.
32. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf*. 2013;36(7):491-503.

33. Brown SA, Nhola L, Herrmann J. Cardiovascular Toxicities of Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors: An Opportunity for Systems-Based Approaches. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(1):65-80.
34. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res.* 1991(262):3-11.
35. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3356-64.
36. Hennecke J, Wiley DC. T cell receptor-MHC interactions up close. *Cell.* 2001;104(1):1-4.
37. Gras Navarro A, Bjorklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. *Front Immunol.* 2015;6:202.
38. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
39. Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, Rameshwar P. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv.* 2013;4(10):1307-20.
40. Trinh VA, Zobniw C, Hwu WJ. The efficacy and safety of adjuvant interferon-alfa therapy in the evolving treatment landscape for resected high-risk melanoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(8):933-40.
41. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.
42. Bommareddy PK, Patel A, Hossain S, Kaufman HL. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) and Other Oncolytic Viruses for the Treatment of Melanoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(1):1-15.

43. Maus MV, Levine BL. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *Oncologist*. 2016;21(5):608-17.
44. FDA Approves Second CAR T-cell Therapy. *Cancer Discov*. 2018;8(1):5-6.
45. Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW, Garg V, Nardone B, Larsen N, et al. Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer Drugs*. 2014;25(2):225-34.
46. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 59. United States 2008. p. 524-9.
47. Martorell-Calatayud A, Sanmartin O, Botella-Estrada R, Balmer NN, Serra-Guillen C, Gomez-Moyano E, et al. Chemotherapy-related bilateral dermatitis associated with eccrine squamous syringometaplasia: reappraisal of epidemiological, clinical, and pathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1092-103.
48. Doval D, Kumar Sharma S, Kumar M, Khandelwal V, Choudhary D. Cytarabine ears - A side effect of cytarabine therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2019:1078155219848800.
49. Herms F, Franck N, Kramkimel N, Fichel F, Delaval L, Laurent-Roussel S, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two patients treated with BRAF inhibitors: a new cutaneous adverse event. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1645-8.
50. Macedo LT, Lima JP, dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1585-93.
51. Korman AM, Tyler KH, Kaffenberger BH. Radiation recall dermatitis associated with nivolumab for metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2017;56(4):e75-e7.
52. Burris HA, 3rd, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist*. 2010;15(11):1227-37.

53. Faiz SA, Balachandran DD, Bashoura L, Shannon VR. Pulmonary Radiation Recall Induced by Gemcitabine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(7):909-10.
54. Doan HQ, Hu MI, Goldstein J, Piha-Paul SA, Subbiah V, Patel AB. Vandetanib photoinduced cutaneous toxicities. *Cutis*. 2019;103(5):E24-e9.
55. Walker G, Lane N, Parekh P. Photosensitive lichenoid drug eruption to capecitabine. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):e52-3.
56. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):e181-9.
57. Cohen PR. Paclitaxel-associated reticulate hyperpigmentation: Report and review of chemotherapy-induced reticulate hyperpigmentation. *World J Clin Cases*. 2016;4(12):390-400.
58. Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. part I: chemotherapy]. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140(3):183-96.
59. Cohen PR. Trastuzumab-Associated Flagellate Erythema: Report in a Woman with Metastatic Breast Cancer and Review of Antineoplastic Therapy-Induced Flagellate Dermatoses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(4):253-64.
60. Dai J, Belum VR, Wu S, Sibaud V, Lacouture ME. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):902-10.e2.
61. Sun W, Li J. Skin Toxicities with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Invest*. 2019;37(6):253-64.
62. de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous Complications of Targeted Melanoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(11):57.

63. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14.
64. Su X, Lacouture ME, Jia Y, Wu S. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab--an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and meta-analysis. *Oncology*. 2009;77(2):124-33.
65. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors: Review of the Literature and New Insights. *Skin Appendage Disord*. 2015;1(1):31-7.
66. Burtneß B. Targeted agents: management of dermatologic toxicities. *J Natl Compr Canc Netw*. 12. United States: Copyright (c) 2014 by the National Comprehensive Cancer Network.; 2014. p. 793-6.
67. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coiu A, Ghilardi M, Lonati V, et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1166-74.
68. Eriksen JG, Kaalund I, Clemmensen O, Overgaard J, Pfeiffer P. Placebo-controlled phase II study of vitamin K3 cream for the treatment of cetuximab-induced rash. *Support Care Cancer*. 2017;25(7):2179-85.
69. Abdel-Rahman O, Fouad M. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93(2):127-35.
70. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1691-7.

71. Zhu Y, Zhang X, Lou X, Chen M, Luo P, He Q. Vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody significantly increases the risk of hand-foot skin reaction to multikinase inhibitors (MKIs): A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(7):659-67.
72. Chanprapaph K, Rutnin S, Vachiramon V. Multikinase Inhibitor-Induced Hand-Foot Skin Reaction: A Review of Clinical Presentation, Pathogenesis, and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):387-402.
73. Kobayashi K, Kawakami K, Yokokawa T, Aoyama T, Suzuki K, Wakatsuki T, et al. Association of Hand-Foot Skin Reaction with Regorafenib Efficacy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology*. 2019;96(4):200-6.
74. Ochi M, Kamoshida T, Ohkawara A, Ohkawara H, Kakinoki N, Hirai S, et al. Multikinase inhibitor-associated hand-foot skin reaction as a predictor of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *World J Gastroenterol*. 2018;24(28):3155-62.
75. Shimada T, Saito T, Okadome M, Shimamoto K, Ariyoshi K, Eto T, et al. Secondary leukemia after chemotherapy and/or radiotherapy for gynecologic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):178-83.
76. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(9):513-27.
77. Villalon G, Martin JM, Pinazo MI, Calduch L, Alonso V, Jorda E. Focal acral hyperpigmentation in a patient undergoing chemotherapy with capecitabine. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(4):261-3.

78. Bogenrieder T, Weitzel C, Scholmerich J, Landthaler M, Stolz W. Eruptive multiple lentigo-maligna-like lesions in a patient undergoing chemotherapy with an oral 5-fluorouracil prodrug for metastasizing colorectal carcinoma: a lesson for the pathogenesis of malignant melanoma? *Dermatology*. 2002;205(2):174-5.
79. 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;30(19):2375-83.
80. Anforth R, Carlos G, Clements A, Kefford R, Fernandez-Penas P. Cutaneous adverse events in patients treated with BRAF inhibitor-based therapies for metastatic melanoma for longer than 52 weeks. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):239-43.
81. Vanneste L, Wolter P, Van den Oord JJ, Stas M, Garmyn M. Cutaneous adverse effects of BRAF inhibitors in metastatic malignant melanoma, a prospective study in 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(1):61-8.
82. Yu Q, Xie J, Li J, Lu Y, Liao L. Clinical outcomes of BRAF plus MEK inhibition in melanoma: A meta-analysis and systematic review. *Cancer Med*. 2019;8(12):5414-24.
83. Mohan SV, Chang J, Li S, Henry AS, Wood DJ, Chang AL. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2016;152(5):527-32.
84. Bhutani T, Abrouk M, Sima CS, Sadetsky N, Hou J, Caro I, et al. Risk of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):713-8.

85. Choi EK, Kim IR, Chang O, Kang D, Nam SJ, Lee JE, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology*. 2014;23(10):1103-10.
86. Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Pranteda G, Garelli V, Pompili U, et al. Chemotherapy-induced alopecia management: Clinical experience and practical advice. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):537-41.
87. Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorcey L, Parikh T, Wu S, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2496-502.
88. Freites-Martinez A, Shapiro J, Chan D, Fornier M, Modi S, Gajria D, et al. Endocrine Therapy-Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):670-5.
89. Rugo HS, Voigt J. Scalp Hypothermia for Preventing Alopecia During Chemotherapy. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):19-28.
90. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):217.e1-e11; quiz 27-8.
91. Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol*. 2014;55(4):250-4.
92. Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, Hauschild A, Rapoport BL, Boers-Doets CB, et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol*. 2011;50(2):129-46.

93. Balagula Y, Barth Huston K, Busam KJ, Lacouture ME, Chapman PB, Myskowski PL. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886). *Invest New Drugs*. 2011;29(5):1114-21.
94. Clabbers JMK, Boers-Doets CB, Gelderblom H, Stijnen T, Lacouture ME, van der Hoeven KJM, et al. Xerosis and pruritus as major EGFR-associated adverse events. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):513-21.
95. Haley AC, Calahan C, Gandhi M, West DP, Rademaker A, Lacouture ME. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):545-54.
96. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):345-61.
97. Hwang SJ, Anforth R, Carlos G, Fernandez-Penas P. Cutaneous Adverse Events of New Anti-melanoma Therapies: Classification and Management. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(1):6-16.
98. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):363-7.
99. Sharma K, Marcus JR. Bevacizumab and wound-healing complications: mechanisms of action, clinical evidence, and management recommendations for the plastic surgeon. *Ann Plast Surg*. 2013;71(4):434-40.
100. Wu BC, Patel ED, Ortega-Loayza AG. Drug-induced pyoderma gangrenosum: a model to understand the pathogenesis of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):72-83.
101. Charles C, Sultan S, Bungener C, Mateus C, Lanoy E, Dauchy S, et al. [Impact of cutaneous toxicities associated with targeted therapies on quality of life. Results of a longitudinal exploratory study]. *Bull Cancer*. 2013;100(3):213-22.

102. Servizo Galego de Saúde. Área sanitaria O Salnés. [Available from: <https://www.sergas.gal/bucen/listado-areas-influenzia?idTipoTit=0&descTipoTit=Ambas&pro=36&dpro=PONTEVEDRA&busTR=CENTRO%2bXERAL%252c&codHosp=360353&nomHosp=HOSPITAL+PUBLICO+DO+SALNES>.
103. Servizo Galego de Saúde. Área sanitaria Pontevedra. [Available from: <https://www.sergas.gal/bucen/listado-areas-influenzia?idTipoTit=0&descTipoTit=Ambas&pro=36&dpro=PONTEVEDRA&busTR=CENTRO%2bXERAL%252c&codHosp=360340&nomHosp=COMPLEXO+HOSPITALARIO+UNIVERSITARIO+DE+PONTEVEDRA>.
104. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
105. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and benefits in age group 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997(22):49-51.
106. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *Bmj.* 2014;348:g366.
107. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997(22):63-7.
108. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet.* 1999;353(9168):1903-8.

109. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.
110. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-23.
111. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-9.
112. Lee J, Lim J, Park JS, Kim M, Kim TY, Kim TM, et al. The Impact of Skin Problems on the Quality of Life in Patients Treated with Anticancer Agents: A Cross-Sectional Study. *Cancer Res Treat*. 2018;50(4):1186-93.
113. Barbu MA, Nitipir C, Voiosu T, Giurcaneanu C. Impact of dermatologic adverse reactions on QOL in oncologic patients: results from a single-center prospective study. *Rom J Intern Med*. 2018;56(2):96-101.
114. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(4):327-33.
115. Santoni M, Conti A, Andrikou K, Bittoni A, Lanese A, Pistelli M, et al. Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96(2):206-19.
116. Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, et al. Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology*. 2018;94(4):191-9.

117. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z, Gourraud PA, Bouche O, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *Oncologist*. 2012;17(4):555-68.
118. Ren Z, Zhu K, Kang H, Lu M, Qu Z, Lu L, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):894-900.
119. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):203.e1-.e12; quiz 15-6.
120. Gravalos C, Sanmartin O, Gurrpide A, Espana A, Majem M, Suh Oh HJ, et al. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(5):556-71.
121. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609.
122. WHO. What is the WHO definition of health? 2019 [Available from: <https://www.who.int/about/who-we-are/frequently-asked-questions>].
123. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, et al. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health*. 2003;6(5):522-31.

124. Di Maio M. Quality of life: an important element of treatment value. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1557-8.
125. Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):e43-52.
126. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):e32-42.
127. Booth CM, Tannock I. Reflections on medical oncology: 25 years of clinical trials--where have we come and where are we going? *J Clin Oncol.* 2008;26(1):6-8.
128. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, Velikova G. Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:122-34.
129. Marandino L, La Salvia A, Sonetto C, De Luca E, Pignataro D, Zichi C, et al. Deficiencies in health-related quality-of-life assessment and reporting: a systematic review of oncology randomized phase III trials published between 2012 and 2016. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2288-95.
130. Bylicki O, Gan HK, Joly F, Maillet D, You B, Peron J. Poor patient-reported outcomes reporting according to CONSORT guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy. *Ann Oncol.* 2015;26(1):231-7.
131. Joly F, Vardy J, Pintilie M, Tannock IF. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(12):1935-42.
132. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016;24(8):3669-76.

133. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):910-5.
134. Di Maio M, Perrone F. Lessons from clinical trials on quality-of-life assessment in ovarian cancer trials. *Ann Oncol*. 27. England2016. p. 961-2.
135. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(5):319-25.
136. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, Slade A, Chan AW, King MT, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *Jama*. 2018;319(5):483-94.
137. Mehran R, Baber U, Dangas G. Guidelines for Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols. *Jama*. 319. United States2018. p. 450-1.
138. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547-73.
139. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340-66.
140. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563-77.

141. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2925-34.
142. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-63.
143. Mierzynska J, Piccinin C, Pe M, Martinelli F, Gotay C, Coens C, et al. Prognostic value of patient-reported outcomes from international randomised clinical trials on cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):e685-e98.
144. Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, Martinelli F, Coens C, Reeve BB, et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(24):1851-8.
145. Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, Minasian LM, Kelly WK, O'Mara AM, et al. Feasibility Assessment of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events in Multicenter Cancer Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1043-50.
146. Jordan K, Apro M, Kaasa S, Ripamonti CI, Scotte F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol*. 2018;29(1):36-43.
147. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:102.
148. Lockett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol*. 2011;22(10):2179-90.

149. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*. 2012;30(2):231-6, xiii.
150. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan Med Surg*. 2001;5(2):105-10.
151. Finlay AY. Quality of life assessments in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17(4):291-6.
152. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-- a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
153. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-9.
154. Cella D, Hernandez L, Bonomi AE, Corona M, Vaquero M, Shiimoto G, et al. Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality-of-life instrument. *Med Care*. 1998;36(9):1407-18.
155. Chan A, Cameron MC, Garden B, Boers-Doets CB, Schindler K, Epstein JB, et al. A systematic review of patient-reported outcome instruments of dermatologic adverse events associated with targeted cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2231-44.
156. de Tiedra AG, Mercadal J, Badía X, Mascaró JM, Herdman M, Lozano R. Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1998;89(12):692-700.

157. Abu Sharour L, Malak M, Subih M, Bani Salameh A. Quality of life, care needs, and information needs among patients diagnosed with cancer during their treatment phase. *Psychol Health Med.* 2020;25(2):252-8.
158. Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology.* 2007;72(3-4):152-9.
159. Wagner LI, Lacouture ME. Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist's perspective. Impact on health-related quality of life and implications for clinical management of psychological sequelae. *Oncology (Williston Park).* 2007;21(11 Suppl 5):34-6.
160. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Sobrero A, Hendlisz A, Cascinu S, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer.* 2009;115(7):1544-54.
161. Symposia. *Quality of Life Research.* 2005;14(9):1977-2154.
162. Freitas-Martinez A, Chan D, Sibaud V, Shapiro J, Fabbrocini G, Tosti A, et al. Assessment of Quality of Life and Treatment Outcomes of Patients With Persistent Postchemotherapy Alopecia. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):724-8.
163. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehouli J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer.* 2008;16(3):267-73.
164. Charles C, Bungener C, Razavi D, Mateus C, Routier E, Lanoy E, et al. Impact of dermatologic adverse events induced by targeted therapies on quality of life. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;101:158-68.

165. Unger K, Niehammer U, Hahn A, Goerdts S, Schumann M, Thum S, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer with cetuximab: influence on the quality of life. *Z Gastroenterol*. 2013;51(8):733-9.
166. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1624-32.
167. Atherton PJ, Burger KN, Loprinzi CL, Neben Wittich MA, Miller RC, Jatoi A, et al. Using the Skindex-16 and Common Terminology Criteria for Adverse Events to assess rash symptoms: results of a pooled-analysis (N0993). *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1729-35.
168. Huggins RH, Kuzel TM, Anderson RT, West DP, Lacouture ME. Hand foot skin reaction (HFSR) by the multikinase inhibitors (MKIs) sorafenib and sunitinib: Impact on quality of life (QoL). *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(15_suppl):16122-.
169. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer*. 2010;116(16):3916-23.
170. Nardone B, Hensley JR, Kulik L, West DP, Mulcahy M, Rademaker A, et al. The effect of hand-foot skin reaction associated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib on health-related quality of life. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(11):e61-5.
171. Fellowes D, Fallowfield LJ, Saunders CM, Houghton J. Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for 'well-tolerated' treatments? *Breast Cancer Res Treat*. 2001;66(1):73-81.

172. Romito F, Giuliani F, Cormio C, Tulipani C, Mattioli V, Colucci G. Psychological effects of cetuximab-induced cutaneous rash in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(3):329-34.
173. Coleman S, Kovtun I, Nguyen PL, Pittelkow M, Jatoi A. A qualitative study of the ramifications of rash from epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Psychooncology*. 2011;20(11):1246-9.
174. Urakawa R, Tarutani M, Kubota K, Uejima E. Hand Foot Syndrome Has the Strongest Impact on QOL in Skin Toxicities of Chemotherapy. *J Cancer*. 2019;10(20):4846-51.
175. Andreis F, Rizzi A, Mosconi P, Braun C, Rota L, Meriggi F, et al. Quality of life in colon cancer patients with skin side effects: preliminary results from a monocentric cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:40.
176. Nakao M, Fricchione G, Zuttermeister PC, Myers P, Barsky AJ, Benson H. Effects of gender and marital status on somatic symptoms of patients attending a mind/body medicine clinic. *Behav Med*. 2001;26(4):159-68.
177. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. Does visible atopic dermatitis affect quality of life more in women than in men? *Gend Med*. 2004;1(2):125-30.
178. Macintyre S, Ford G, Hunt K. Do women 'over-report' morbidity? Men's and women's responses to structured prompting on a standard question on long standing illness. *Soc Sci Med*. 1999;48(1):89-98.
179. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079-95.

180. Oberoi DV, White VM, Seymour JF, Prince HM, Harrison S, Jefford M, et al. Distress and unmet needs during treatment and quality of life in early cancer survivorship: A longitudinal study of haematological cancer patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(5):423-30.
181. Park BW, Hwang SY. Unmet needs of breast cancer patients relative to survival duration. *Yonsei Med J.* 2012;53(1):118-25.
182. Lam WW, Au AH, Wong JH, Lehmann C, Koch U, Fielding R, et al. Unmet supportive care needs: a cross-cultural comparison between Hong Kong Chinese and German Caucasian women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2):531-41.



12 ANEXOS





12.1 ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio observacional para evaluar el impacto de los efectos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico.

INVESTIGADORA: Dra. Hae Jin Suh Oh
CENTRO: Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Se así lo desea, puede llevarse el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Los medicamentos que se administran para tratar los diferentes tipos de cáncer pueden tener varios efectos secundarios que afecten a la piel. Estos efectos secundarios generalmente no son graves, pero pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes, interfiriendo en las actividades normales de la vida diaria.

Con este estudio se pretende conocer en qué medida los efectos secundarios que afectan a la piel pueden influir en la realización de las actividades cotidianas. Para ello se recogerá la opinión de los pacientes mediante la contestación a una serie de preguntas recogidas en varios cuestionarios.

Conocer la opinión de los propios pacientes con respecto a su calidad de vida es muy importante para poder mejorar la atención médica y ayudar a tomar las medidas necesarias para prevenir o disminuir los efectos secundarios en la piel.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Se le ha invitado a participar porque se le ha diagnosticado de cáncer y su médico oncólogo considera que el mejor tratamiento para su caso es un tipo de fármaco llamado quimioterapia.

¿En qué consiste mi participación?

Se programará una consulta especializada con el dermatólogo del estudio quién realizará una valoración de su piel y revisará su historia clínica informatizada (IANUS).

Además, se le solicitará que cumplimente varios cuestionarios relacionados con su estado de salud y calidad de vida.

Su participación tendrá una duración total estimada de 20 minutos.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

Este estudio implica la realización de una consulta médica adicional. Se intentará programar en el horario que mejor le convenga. Además, deberá dedicar un tiempo extra a completar unos cuestionarios relacionados con su estado de salud y calidad de vida.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la afectación de la piel debido al tratamiento con quimioterapia. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Ud. podrá acceder a sus datos, oponerse, corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador.

Solamente el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de modo **codificado**, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece.

El responsable de la custodia de los datos es el promotor del estudio. Al terminar el estudio los datos serán anonimizados.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Este estudio está organizado por un grupo de médicos que trabajan en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (SERGAS), los cuales no recibirán retribución económica alguna por su dedicación al estudio.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Puede contactar con la Dra. Suh, promotora e investigadora principal de este estudio, en el teléfono 986800269.

Muchas Gracias por su colaboración

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO del estudio: Estudio observacional para evaluar el impacto de los efectos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico.

Yo, _____

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre y apellidos del participante

Firma

Fecha

Nombre y apellidos del investigador

Firma

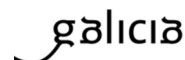
Fecha



12.2 ANEXO II: CAEIG



Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
caeic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 03/04/2018:

Título: Estudio observacional para evaluar el impacto de los efectos adversos cutáneos en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento antineoplásico

Promotor: Hae Jin Suh Oh

Tipo de estudio: EPA OD

Version: Protocolo, versión 1.0 del 3 de Febrero de 2017. HIP/CI versión 1.0 del 5 de Febrero de 2018

Código del Promotor: HSO-QUI-2018-01

Código de Registro: 2018/128

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. de Pontevedra	Hae Jin Suh Oh



Documento firmado digitalmente por:
López Vázquez, Paula: 04/04/2018 14:05
C4C4-BOAG-OFX6-SW15-2284-3505-466

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1 El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 1090/2015 y la Ley 14/2007)
- 2 El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- 3 La composición actual del CAEIG es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula M^a López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jesús Alberdi Sodupe. Médico especialista en Psiquiatría.
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballada Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Agustín Pia Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Manuel Portela Romero. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica

En Santiago de Compostela, a 04 de abril de 2018



Documento firmado digitalmente por:
López Vázquez, Paula: 04/04/2018 14:05
C4G4-BOAG-OPX6-SWL5-2284-3505-466

12.3 ANEXO III: AEMPS



HAE JIN SUH OH
C/ ROSALIA DE CASTRO, 37-3
36001 - PONTEVEDRA

DESTINATARIO:

Fecha: 1 de marzo de 2018

REFERENCIA: ESTUDIO ST-QOL-2018-01

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado "ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR EL IMPACTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO", con código HSO-QUI-2018-01

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

icuse de este registro se ha almacenado en el SSI (<https://sede.mssi.gob.es>)

v: HXTP3-HZFW5-6VNRJ-2JZHC

S 201801700000440

02/03/2018 11:38:35



C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLOGICO

DESTINATARIO: HAE JIN SUH OH

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **28 de febrero de 2018**, por HAE JIN SUH OH, para la clasificación del estudio titulado “ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR EL IMPACTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO”, con código HSO-QUI-2018-01, y cuyo promotor es HAE JIN SUH OH, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **28 de febrero de 2018**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **28 de febrero de 2018**.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ propone clasificar el estudio citado anteriormente como “*Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo*” (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 1 de marzo de 2018
La Jefe de División de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Dolores'.

María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



12.4 ANEXO IV: CUESTIONARIO FACT-G

FACT-G (4ª Versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. **Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.**

<u>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GP1	Me falta energía.....	0	1	2	3	4
GP2	Tengo náuseas.....	0	1	2	3	4
GP3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia.	0	1	2	3	4
GP4	Tengo dolor.....	0	1	2	3	4
GP5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....	0	1	2	3	4
GP6	Me siento enfermo(a).....	0	1	2	3	4
GP7	Tengo que pasar tiempo acostado(a)	0	1	2	3	4
<u>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GS1	Me siento cercano(a) a mis amistades	0	1	2	3	4
GS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia.....	0	1	2	3	4
GS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades.....	0	1	2	3	4
GS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS5	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GS6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
GS7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual.....	0	1	2	3	4

FACT-G (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>ESTADO EMOCIONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GE1	Me siento triste	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a)	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

<u>CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GF1	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
GF2	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF3	Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
GF4	He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GF5	Duermo bien	0	1	2	3	4
GF6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual	0	1	2	3	4

12.5 ANEXO V: CUESTIONARIO FACT-EGFRI-18

Functional Assessment of Cancer Therapy-EGFRI 18

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. **Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.**

	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo	
ST4	Siento irritación en la piel o en el cuero cabelludo	0	1	2	3	4
ST5	Tengo la piel o el cuero cabelludo seco o con escamas	0	1	2	3	4
ST6	Me pica la piel o el cuero cabelludo.....	0	1	2	3	4
ST7	La piel me sangra con facilidad.....	0	1	2	3	4
ST9	Me molesta el cambio que ha habido en la sensibilidad de mi piel al sol	0	1	2	3	4
ST32	El problema que tengo en la piel interfiere en mi capacidad para dormir	0	1	2	3	4
ST22	El problema que tengo en la piel afecta mi estado de ánimo	0	1	2	3	4
ST17	El problema que tengo en la piel interfiere en mi vida social.....	0	1	2	3	4
ST24	Me da vergüenza el problema que tengo en la piel	0	1	2	3	4
ST37	Evito salir a lugares públicos debido al aspecto que tiene mi piel.....	0	1	2	3	4
ST26	Me siento poco atractivo/a debido al aspecto que tiene mi piel.....	0	1	2	3	4
ST34	Los cambios en el problema que tengo en la piel hacen que mi vida diaria sea difícil	0	1	2	3	4
ST38	Los efectos secundarios que tengo en la piel debido al tratamiento han interferido en los quehaceres del hogar.....	0	1	2	3	4
ST16	Tengo los ojos secos.....	0	1	2	3	4
ST15	Me molesta la sensibilidad que tengo alrededor de las uñas de las manos o de los pies	0	1	2	3	4
ST29	La sensibilidad que tengo alrededor de las uñas hace que sea difícil hacer los quehaceres del hogar	0	1	2	3	4
B5	Me molesta la pérdida de cabello	0	1	2	3	4
ST11	Me molesta el aumento del vello en la cara	0	1	2	3	4



12.6 ANEXO VI: CUESTIONARIO DLQI

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA - DERMATOLOGIA*

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar cuánto le han afectado sus problemas de piel en su vida DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS. Señale, por favor, con una "X" un recuadro de cada pregunta.

- | | | | |
|--|--------------------------------------|--|---------------------------------------|
| 1. Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido picor , dolor o escozor en la piel? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 2. Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido incómodo/a o cohibido/a debido a sus problemas de piel? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 3. Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la compra u ocuparse de la casa (o del jardín)? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 4. Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la ropa que lleva? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 5. Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad social o recreativa ? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 6. Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer deporte debido a sus problemas de piel? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 7. Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente trabajar o estudiar ? | Sí
No | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios ? | Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 8. Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja , amigos íntimos o familiares ? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 9. Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual ? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 10. Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio? | Mucho
Bastante
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |

Compruebe, por favor, que ha contestado a CADA pregunta. Muchas gracias.

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, Abril de 1992. Este documento no debe ser copiado sin el permiso de los autores.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.



12.7 ANEXO VII: CUESTIONARIO SKINDEX-16

Skindex16
©MMChren, 1997

CUESTIONARIO SOBRE DERMATOLOGÍA

Este cuestionario se refiere al problema de piel que le haya producido más molestias durante los últimos 7 días.

Skindex16
©MMChren, 1997

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN AL PROBLEMA DE PIEL QUE LE HAYA PRODUCIDO MÁS MOLESTIAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS

Durante los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia ha sentido molestias por culpa de las siguientes causas?	Ninguna molestia ↓	.	Molestias constantes ↓				
1. El picor provocado por su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. El ardor o escozor provocado por su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. El dolor provocado por su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. La irritación provocada por su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. La persistencia/recurrencia de su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. La preocupación con respecto a su problema de piel (<u>por ejemplo</u> , que se extienda, empeore, deje cicatrices o evolucione de forma inesperada, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. El aspecto externo de su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. La frustración provocada por su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. La sensación de vergüenza provocada por su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. La sensación de fastidio provocada por su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. La tristeza que le provoca su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. La influencia de su problema de piel en sus relaciones sociales (<u>por ejemplo</u> , las relaciones con su familia, sus amigos o su entorno cercano, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. La influencia de su problema de piel en sus deseos de estar con otras personas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Lo difícil que le resulta expresar su afecto por culpa de su problema de piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. La influencia de su problema de piel en sus actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Lo difícil que le resulta trabajar o hacer las cosas que le gustan por culpa de su problema de piel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Ha contestado todas las preguntas? Sí No

12.8 ANEXO VIII. ESCALA ECOG DE CALIDAD DE VIDA: DISEÑADA POR EL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG) Y VALIDADA POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecido.



12.9 ANEXO IX: TRABAJOS DERIVADOS

Your article has been accepted! Here's what comes next

De: cs-author@wiley.com

sábado, 4 jul 15:15

Para: suhhaejin@gmail.com

Dear Hae-Jin Suh Oh,

Article ID: IJD15081

Article DOI: 10.1111/ijd.15081

Internal Article ID: 16827894

Article: Cutaneous adverse events in patients receiving anti-cancer therapy in a tertiary hospital setting: the old and the new

Journal: International Journal of Dermatology

Congratulations on the acceptance of your article for publication in International Journal of Dermatology.

Your article has been received and the production process is now underway. We look forward to working with you and publishing your article. Using Wiley Author Services, you can track your article's progress.

Not registered on Wiley Author Services?

Please click below and use suhhaejin@gmail.com to register to ensure you find the article in your dashboard.

NOTE: Please don't forward this message to co-authors. This registration link can only be used once. Your co-authors have received their own invitation emails with unique links.

authorservices.wiley.com/index...on-new

Already registered?

Please click below to login - if you are using a different email address to suhhaejin@gmail.com, you will need to manually assign this article to your Dashboard (see [How do I assign a missing article to My Dashboard?](#)):

authorservices.wiley.com/index.html#login?campaign=email_invitation-new

If applicable, a list of available actions will appear below – check out your Author Services Dashboard for all actions related to your articles.

Sign your license agreement (REQUIRED) -- you will receive an email when this task is ready on your dashboard.

Track your article's progress to publication

Access your published article

Invite colleagues to view your published article

HAE JIN SUH OH

If you need any assistance, please click [here](#) to view our Help section.

Sincerely,

Wiley Author Services



International Journal of Dermatology - Decision on Manuscript ID IJD-2020-0092.R4

De: **Rokea el-Azhary** | onbehalfof@manuscriptcentral.com

miércoles, 1 jul 17:21

Para: **suhhaejin@gmail.com**

01-Jul-2020

Dear Dr. Suh Oh:

It is a pleasure to accept your revised manuscript entitled "Cutaneous adverse events in patients receiving anti-cancer therapy in a tertiary hospital setting: the old and the new" for publication in the International Journal of Dermatology.

Page proofs and a reprint order will be sent to you by our printer in approximately 4-6 weeks. Future correspondence pertaining to the manuscript should be directed to Vimala Pichai, Production Editor, (vpichai@wiley.com).

The International Journal of Dermatology is covered by Wiley's (the publisher) Early View service, which means that once we have received your corrections, your article will be published online without having to wait for inclusion in a print or online issue. Please note that the version of your paper that appears in Early View is complete, final, and citable, except for volume, issue, and page numbers, which are added upon issue publication. The same finality applies to papers that are online only. Therefore, there will be no further opportunity to make changes to your article after Early View publication.

Do you receive the Journal? Did you know the most economical way of obtaining the monthly publication, either online or in print, is by becoming a member of the International Society of Dermatology. For additional information on membership benefits and privileges, please use the following link:
www.intsocderm.org/4a/pages/index.cfm?pageID=3282

Thank you for taking the time and commitment to improve your manuscript. We look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Rokea A. el-Azhary, M.D., Ph.D.

Editor-in-Chief, International Journal of Dermatology

IntJDerm@gmail.com



De: Drugs in Context dic@manuscriptmanager.net
Asunto: DIC-2020-6-6/R1 RESUBMISSION Accept manuscript
Fecha: 13 de julio de 2020, 18:15
Para: Laura Perez laura.perez@contentednet.com

DC

Manuscript: DIC-2020-6-6/R1 RESUBMISSION - Cutaneous adverse events and quality of life in outpatients receiving anticancer agents: Results from an observational, cross-sectional study
Date submitted: 2020-07-13

Dear Ms Perez (on behalf of the authors)

I am pleased to inform you that your manuscript ' Cutaneous adverse events and quality of life in outpatients receiving anticancer agents: Results from an observational, cross-sectional study ' has been accepted for publication and passed on to our Production Editing Department. You will hear from a production editor in due course.

If you have not already done so, please make sure you have obtained any permissions to re-use/adapt figures and tables in your manuscript. We will ask you to confirm this when we send you the proofs.

We will contact you shortly about payment of the Author Processing Charge (APC) of €1680.

Many thanks for publishing with Drugs in Context.

Sincerely,

Dr Rosanna Gonzalez-McQuire
Managing Editor
rosanna.gonzalez-mcquire@drugsincontext.com
Drugs in Context
BioExcel Publishing Ltd
London, UK

YOUR SIGN IN INFORMATION

Website: <https://www.manuscriptmanager.net/dic>
Email: laura.perez@contentednet.com

Forgot password or not signed in before?

Click the URL below to create/reset your password.

https://www.manuscriptmanager.net/sLib/v4/retrieve_pw.php?paramScreen=57w5IEGmeFnWPUPvSUKw9Z+CKSEYSL4aHotReWGzOs4=