

Toxicidades asociadas a la inmunoterapia

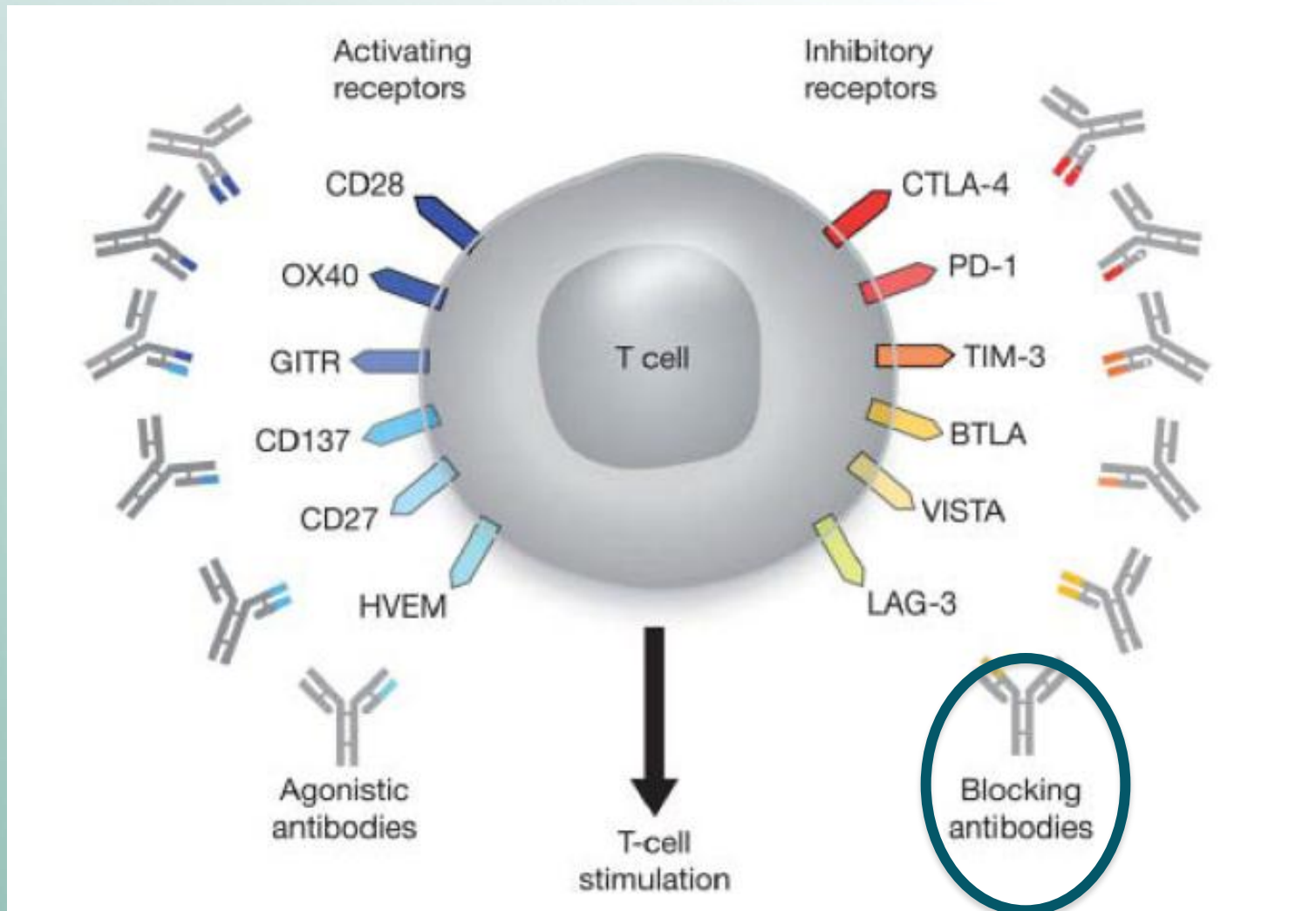
Elísabeth Pérez Ruiz, MD, PhD

Oncología Médica

Hospital Costa del Sol, Marbella

Índice

- Etiopatogenia
- Características de los efectos secundarios “inmuno-relacionados”
- Tipo, frecuencia y resolución de toxicidad asociada a los principales fármacos aprobados
- Algoritmo de manejo de las toxicidades inmuno-relacionadas
- Controversias/Discusión

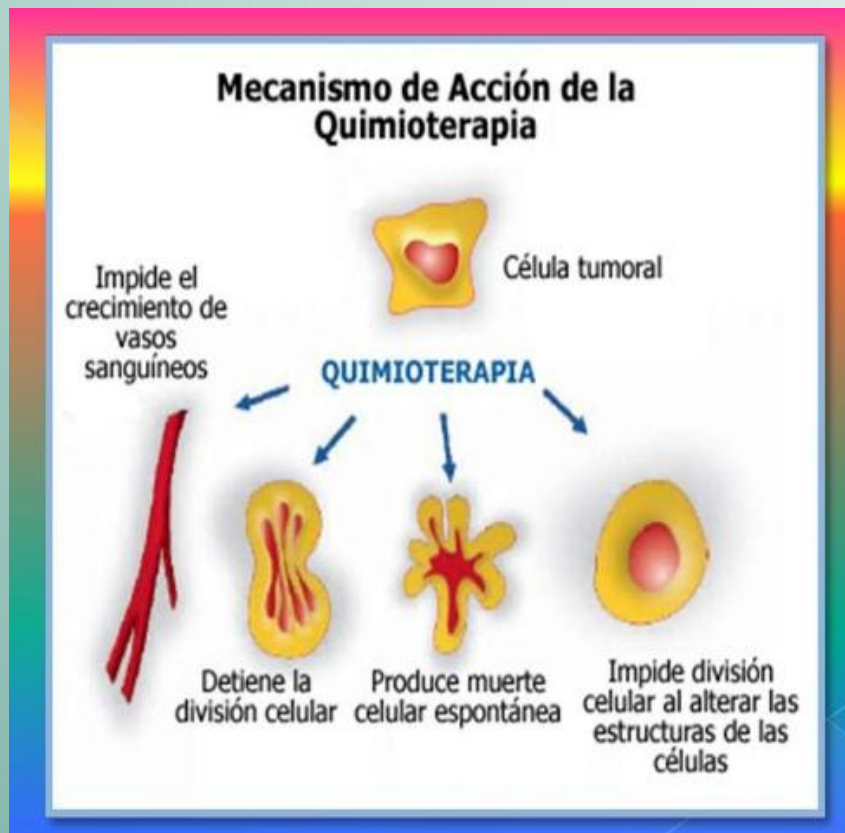


Inhibidores de los check-points

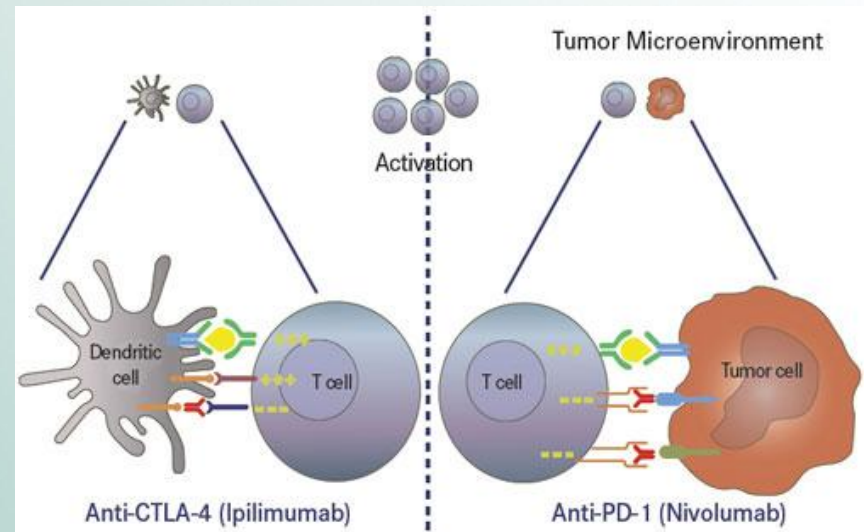
Anticuerpos monoclonales o “magic ballet”

Etiopatogenia (I)

Quimioterapia



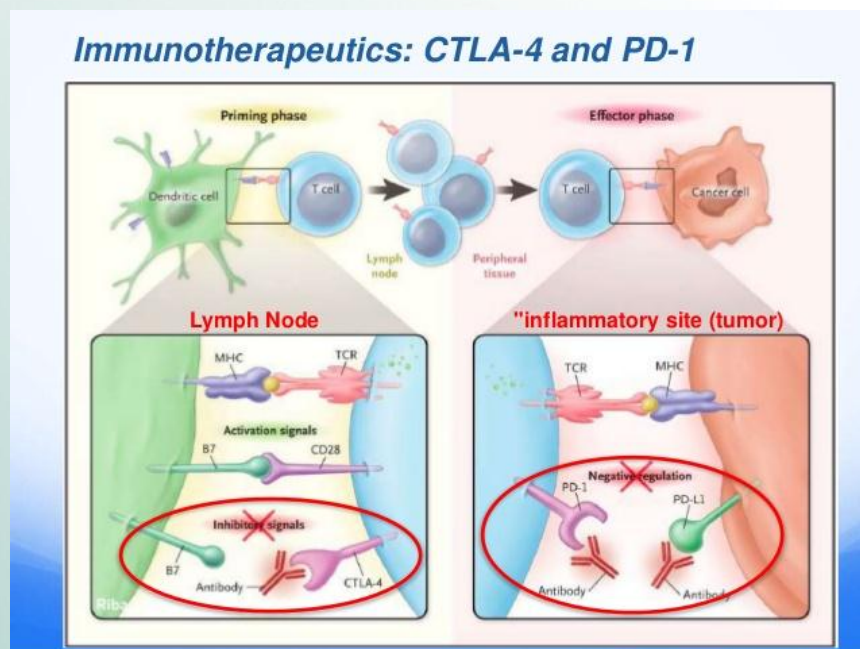
Inmunoterapia



1. Finn OJ. *N Engl J Med* 2008;358:2704–2715
2. Hoos A, et al. *J Immunother* 2007;30:1–15
3. Margolin K. *Commun Oncol* 2008;5:367–374
4. Gattinoni L, et al. *Tumori* 2003;89:476–484
5. Fong L, Small EJ. *J Clin Oncol* 2008;26:5275–5283

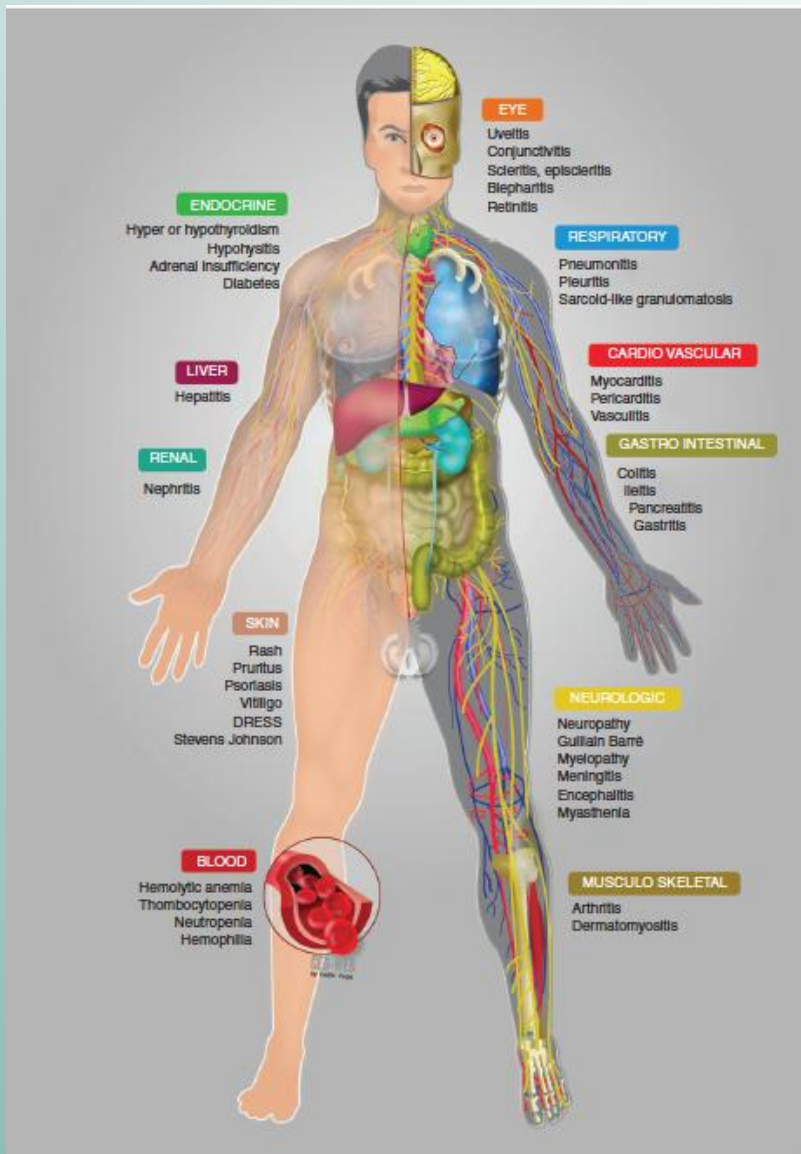
Etiopatogenia (II)

- Daño en “self-tolerance”
- Expresión de CTLA-4 en células endocrinas hipofisarias:
 - Deposito componentes complemento
 - Infiltración linfoide y macrófagos.



Características de los efectos secundarios “inmuno-relacionados”

- Toxicidad diferente
- Abordaje diferente
- Inexperiencia
- ¿Miedo?
- ¿pero es tan tóxico?



Tipo, frecuencia y resolución de

toxicidad asociada a los

inhibidores de check-points

- **SISTEMA GASTROINTESTINAL¹**

- Signos y síntomas como:

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Sangre o mucosa en las heces
- Perforación intestinal
- Signos peritoneales
- Íleo

- **PIEL¹**

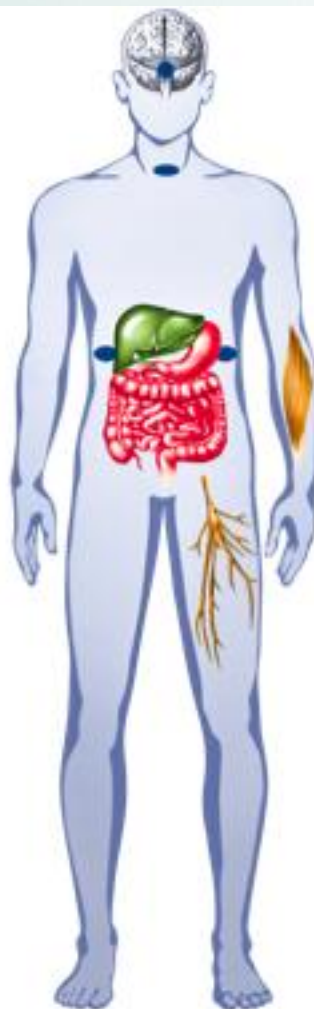
- Síntomas como:

- Prurito
- Erupción cutánea

- **SISTEMA NEUROLÓGICO¹**

- Síntomas como:

- Debilidad unilateral o bilateral
- Alteraciones sensoriales
- Parestesia



- **SISTEMA ENDOCRINO¹**

- Signos y síntomas como:

- Fatiga
- Cefalea
- Alteraciones del estado mental
- Dolor abdominal
- Alteraciones en las deposiciones
- Hipotensión
- Resultados anómalos en las pruebas de la función tiroidea y/o de bioquímica sérica

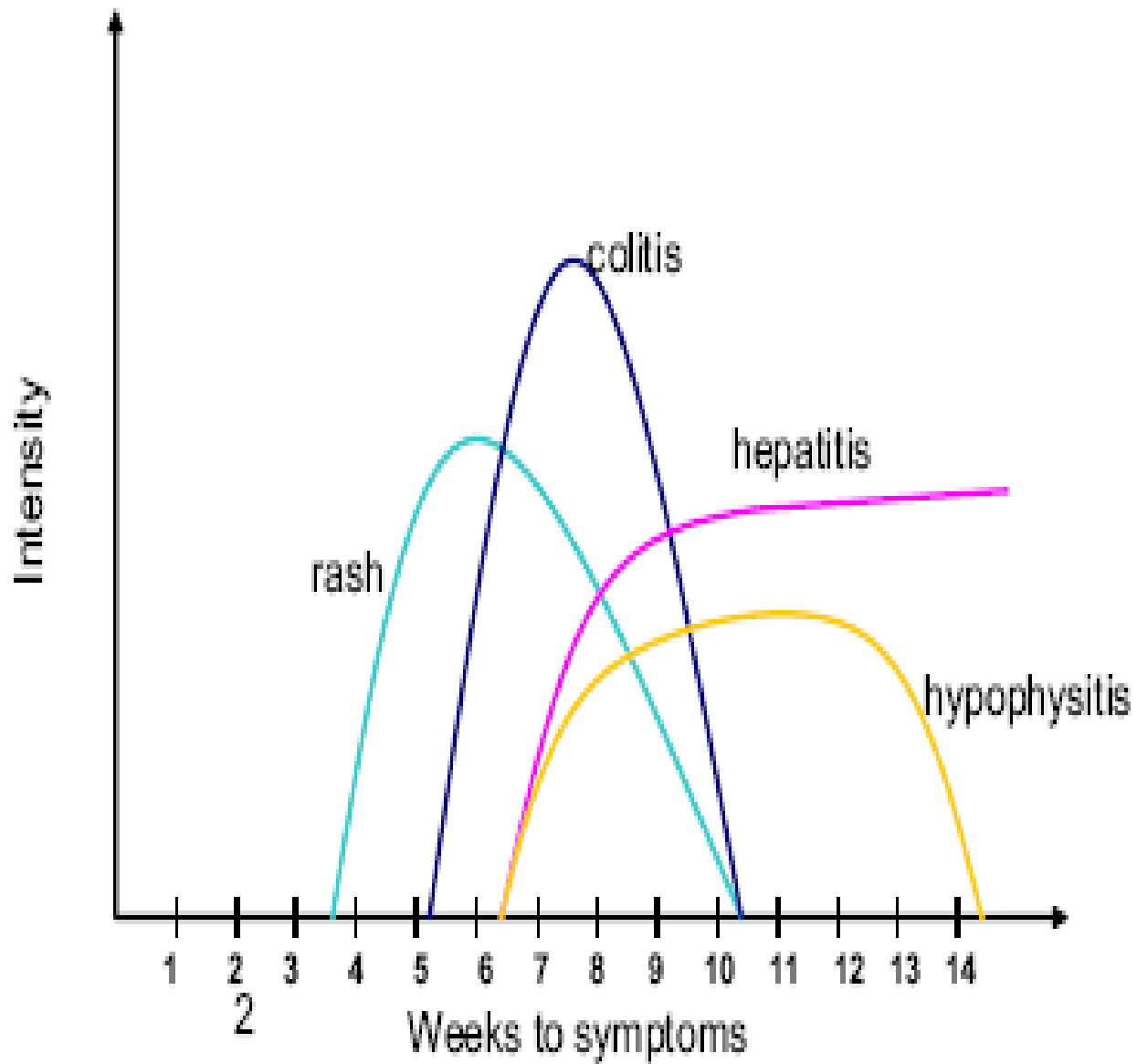
- **HÍGADO¹**

- Signos como:

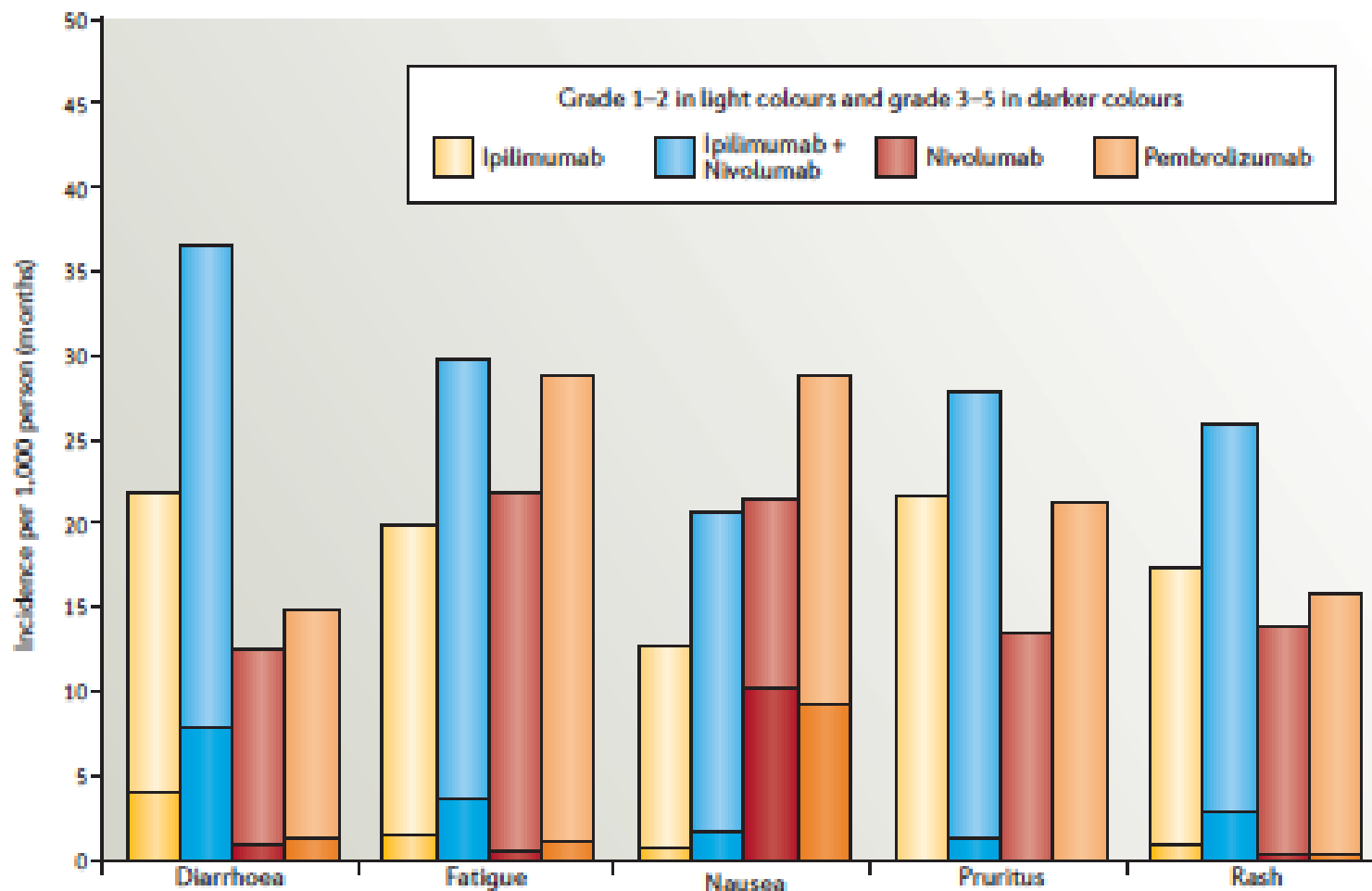
- Resultados anómalos en las pruebas funcionales hepáticas (ei., AST, ALT o bilirrubina total elevadas)

- **OTRAS REACCIONES ADVERSAS¹**

- Incluidas las manifestaciones oculares

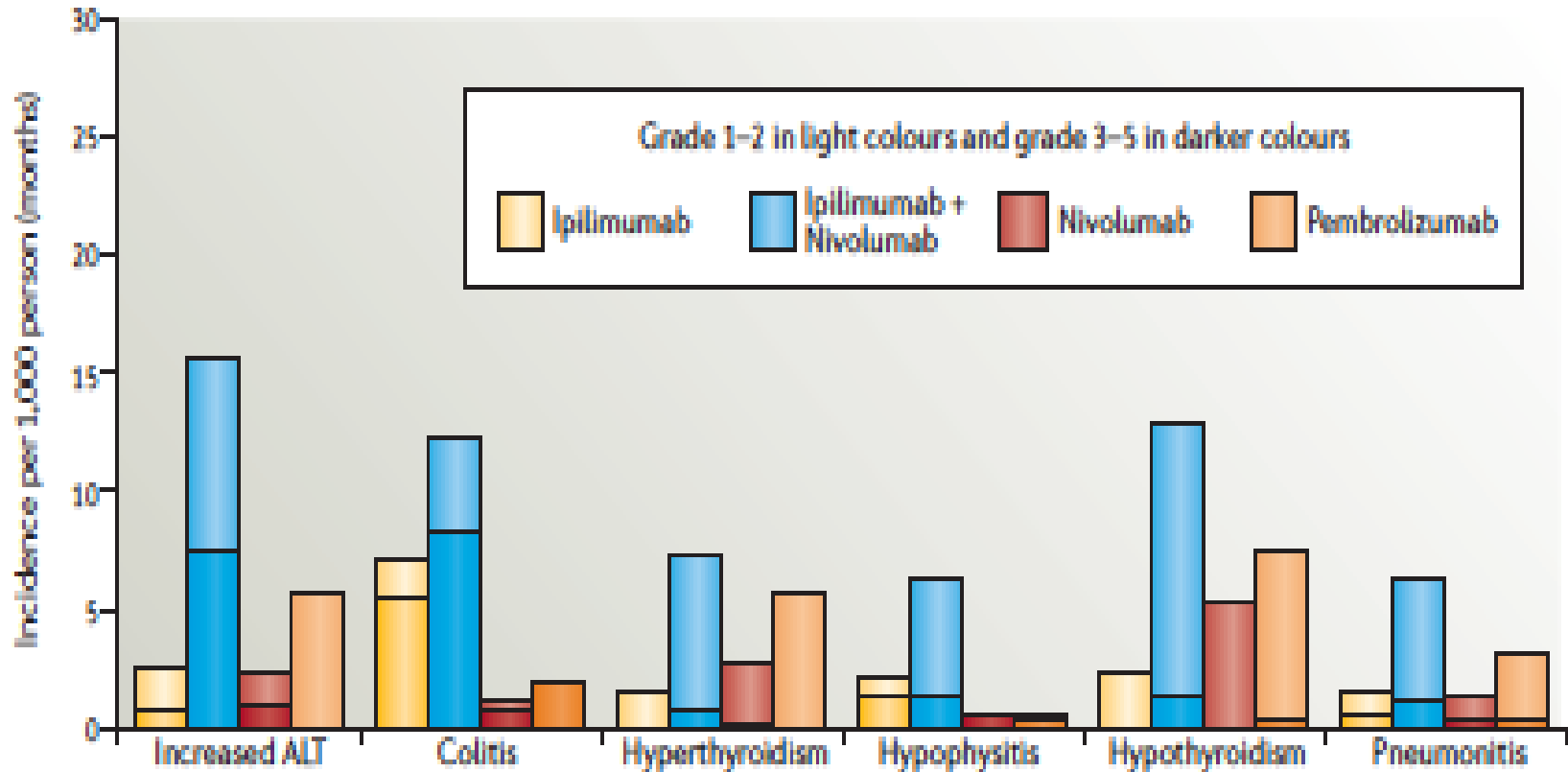


Frecuencia de presentación de la toxicidad



Champiat S et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 2016;27:559-74.

Frecuencia de presentación de la toxicidad



Champiat S et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 2016;27:559-74.

Efectos adversos de los inhibidores de check-points

	Ipilimumab vs ipilimumab +gp100 Vs gp100 solo¹	Nivolumab 3mg/kg vs dacarbacina*²	Pembrolizumab 10mg/kg Q2W vs Pembrolizumab 10mg/kg Q3w vs ipilimumab*³	Nivolumab +ipilimumab vs nivolumab 3mg/kg vs ipilimumab*⁴
Grado 3-4 AEs (%)	46 vs 46 vs 47	13 vs 17	17 vs 17 vs 20	57 vs 20 vs 27
Aes más comunes (cualquier grado)	Fatiga Náusea Diarrea	Fatiga Prurito Náusea	Fatiga Diarrea Rash	Diarrea Fatiga Prurito
Discontinuación debido a Aes %	13 vs 9 vs 4	6 vs 3	7 vs 11 vs 9	39 vs 11 vs 15
AE que provocó discontinuación	No reportado	No reportado	No reportado	Diarrea

*No existe comparación head to head de diferentes PD-1

Cancer Immunotherapy



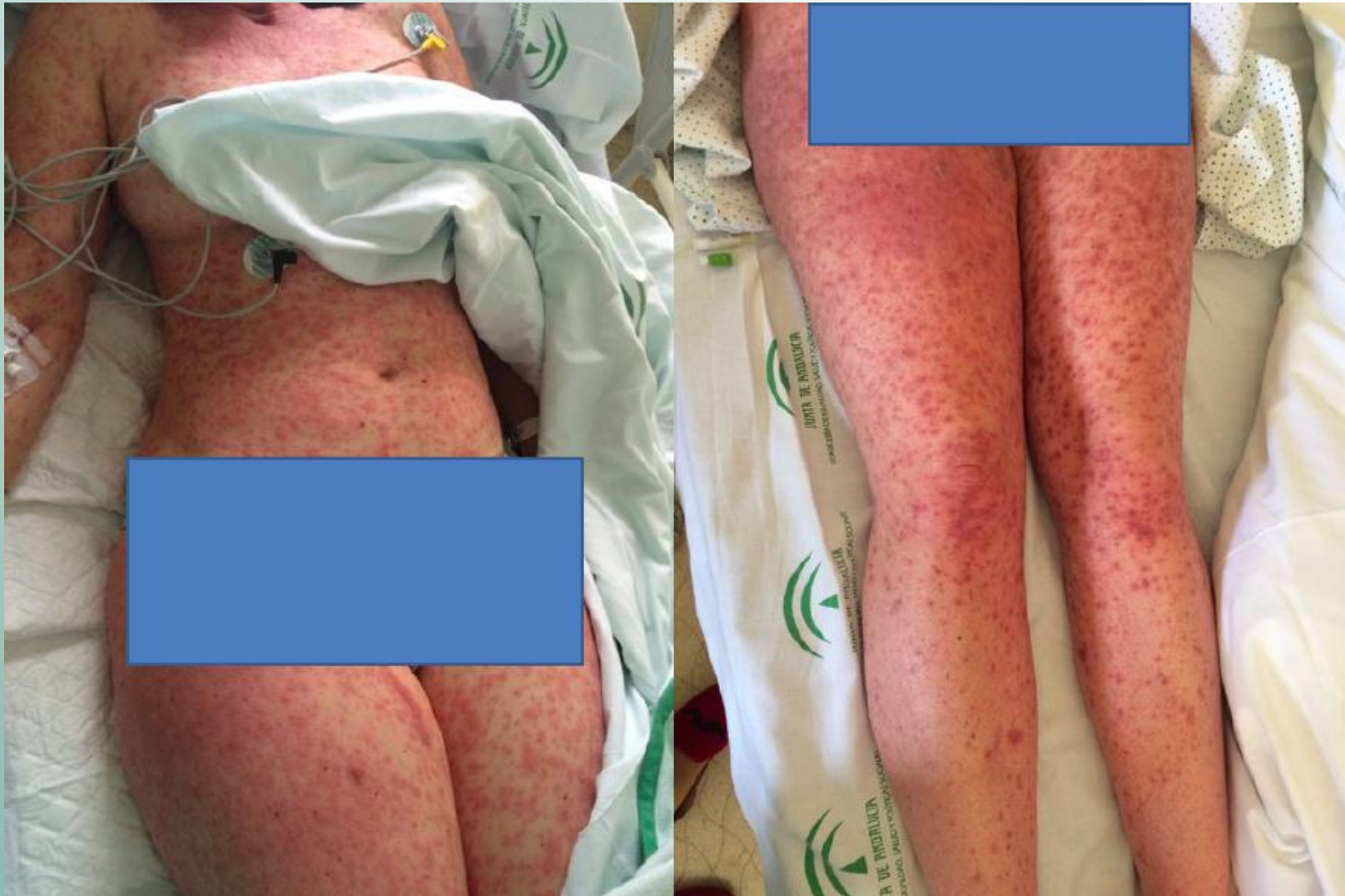
“Never underestimate the power of the dark side”

Pero esto ocurre...



CEDIDA POR DR ALVARO MONTESA (CARLOS HAYA)

Y esto también...



Algoritmo de manejo de las toxicidades inmuno-relacionadas

Table 4. Typical management of irAEs

Severity— CTCAE grade	Ambulatory versus inpatient care	Corticosteroids	Other immunosuppressive drugs	Immunotherapy
1	Ambulatory	Not recommended	Not recommended	Continue
2	Ambulatory	Topical steroids or Systemic steroids oral 0.5–1 mg/kg/day	Not recommended	Suspend temporarily ^a
3	Hospitalization	Systemic steroids Oral or iv. 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ Specialist referral advised	Suspend and discuss resumption based on risk/benefit ratio with patient
4	Hospitalization consider intensive care unit	Systemic steroids Iv. methylprednisolone 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ specialist referral advised	Discontinue permanently

Some dysimmune toxicities may follow a specific management: this has to be discussed with the organ specialist.

^aOutside skin or endocrine disorders where immunotherapy can be maintained.

CONCLUSIONES

- **Efectos autoinmunes**
- **Grado 1-2 en su mayoría**
- **Empleo de corticoides para su manejo +/- inmunosupresores**
- **Abordaje multidisciplinar**

CONTROVERSIAS

- **¿Siempre son necesarias altas dosis de corticoides/inmunosupresores?**
- **¿Uso en enfermedades autoinmunes?**
- **¿Interacciones?**
- **¿Prevención 1º o 2º?**



**GRACIAS A TODOS Y A SEGUIR TRABAJANDO
EN EQUIPO....**