

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Gabriela Guaygua, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, y Mauricio Burotto

Centro de Investigación Clínica Bradford Hill, Santiago, Chile, Instituto Multidisciplinario de Oncología, Viedma, Río Negro, Argentina, Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, Centro de Investigación Clínica Bradford Hill, Departamento Oncología Clínica, Universidad de los Andes, Santiago, Chile, Departamento de Oncología Clínica, Instituto Nacional del Cáncer, Asunción, Paraguay, Centro de Investigación Clínica Bradford Hill, Departamento Oncología Clínica, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Resumen

En los últimos ocho años, la inmunoterapia ha pasado a formar parte del arsenal terapéutico del tratamiento oncológico. Todos los pacientes tratados con inmunoterapia pueden presentar algún tipo de evento adverso inmuno-relacionado, que puede poner en riesgo vital al paciente si no son manejados adecuadamente.

Los eventos adversos pueden afectar cualquier órgano, y presentarse desde las primeras semanas, meses o ya finalizado el tratamiento.

Con el propósito de colaborar con el manejo de dichos eventos se realiza la siguiente guía rápida

Palabras clave: inmunoterapia, eventos adversos

Abstract

In the last eight years, immunotherapy has become part of the therapeutic arsenal of cancer treatment. All patients treated with immunotherapy may have some type of immune-related adverse event, which can put the patient at vital risk if not properly managed.

Adverse events can affect any organ, and occur from the first weeks, months or after the treatment.

In order to collaborate with the management of these events, the following quick guide is made.

Key words: immunotherapy, adverse events

Introducción

En los últimos ocho años, la inmunoterapia ha pasado a formar parte del arsenal terapéutico del tratamiento oncológico. Todos los pacientes tratados con inmunoterapia pueden presentar algún tipo de evento adverso inmuno-relacionado, que puede poner en riesgo vital al paciente sino son manejados adecuadamente. Puede afectar a cualquier órgano, desde las primeras semanas, meses o ya finalizado el tratamiento¹⁻⁹.

Definición

Evento adverso inmuno-relacionado: cualquier evento adverso potencialmente causado por un agente

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Gabriela Guaygua, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, y Mauricio Burotto

inmunoterapéutico^{3,4,7,8}.

La inmunoterapia tiene sus propios eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4, antiPD-1 o anti-PD-L1, reflejando un desequilibrio en los mecanismos de regulación del sistema inmune que se traduce clínicamente por la sobre activación del mismo^{1-4,7,8}.

Población de riesgo

Pacientes que están recibiendo (o recibieron) algunos de estos medicamentos para el tratamiento de su cáncer: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipilimumab (en monoterapia o en terapia de combinación)^{1-4,8,9}.

Diagnóstico

Los eventos adversos inmuno-relacionados cutáneos (los más precoces), intestinales, endocrinos y hepáticos son relativamente frecuentes, mientras que los eventos adversos inmuno-relacionados renales, cardiovasculares, hematológicos, neurológicos y oftalmológicos son mucho menos frecuentes^{1-4,8,10}.

Los eventos adversos inmuno-relacionados se clasifican según su gravedad en una escala (CTCAE, versión 5.0) que va de 1 a 5. Los eventos adversos de grado 1 se consideran leves, los de grado 2 moderados, los de grado 3 graves, los de grado 4 muy graves y el grado 5 es la muerte del paciente por el evento adverso^{3-5,7-10}.

Pruebas diagnósticas

- Radiografía de tórax o TAC de tórax
- Hemograma
- Creatinina
- Glicemia
- Perfil hepático
- Amilasa/lipasa
- Examen de orina
- TSH, T4L, T3
- Velocidad de eritrosedimentación
- PCR
- Otras (según órgano afectado)

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Gabriela Guaygua, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, y Mauricio Burotto

Estratificación de la gravedad CTCAE (versión 5.0)

Prurito

- Grado 1: Leve o localizado
- Grado 2: Intenso o diseminado. Cambios cutáneos secundarios al rascado
- Grado 3: Intenso, diseminado, constante. Limitación de las actividades del autocuidado de la vida diaria
- Grado 4: No aplica

Exantema máculo-papuloso

- Grado 1: Erupción máculo-papular en < 10 % de la superficie corporal (con o sin síntomas)
- Grado 2: Erupción máculo-papular en el 10% a 30% de la superficie corporal (con o sin síntomas)
- Grado 3: Erupción máculo-papular en > 30 % de la superficie corporal (con o sin síntomas). Limitación de las actividades de la vida diaria y/o el sueño
- Grado 4: Afectación generalizada con exfoliación, vesiculización o ampollas y úlceras. Síndrome de Stevens-Johnson. Riesgo vital.

Colitis

- Grado 1: Menos de 4 deposiciones al día, sobre el valor basal
- Grado 2: De 4 a 6 deposiciones al día, sobre el valor basal. Dolor abdominal, mucus, sangre en heces
- Grado 3: Siete deposiciones o más al día, sobre el valor basal. Limita actividades básicas diarias, dolor abdominal grave, signos peritoneales
- Grado 4: Paciente en riesgo vital. Perforación intestinal. Requiere intervención urgente

Hepatitis

- Grado 1: AST o ALT < 3 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o bilirrubina 1.5 veces el valor normal superior (si valor basal normal)
- Grado 2: AST o ALT de 3 a 5 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o bilirrubina de 1.5 a 3 veces el valor normal superior (si valor basal normal)
- Grado 3: AST o ALT de 5 a 20 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o bilirrubina de 3 a 10 veces el valor normal superior (si valor basal normal)
- Grado 4: AST o ALT > 20 veces el límite superior normal (si valor basal normal) y/o bilirrubina > 10 veces el valor normal superior (si valor basal normal)

Nefritis

- Grado 1: Creatinina > 1.0 a 1.5 veces del valor superior normal
- Grado 2: Creatinina > 1.5 a 3 veces del valor superior normal
- Grado 3: Creatinina > 3 a 6 veces del valor superior normal
- Grado 4: Creatinina > a 6 veces del valor superior normal

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Gabriela Guaygua, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, y Mauricio Burotto

Tratamiento con fármacos aprobados

La base del tratamiento son los glucocorticoides, que deben instaurarse precozmente, a partir del Grado 2 (Figuras 1, 2, 3).

Figura 1. Manejo general según la gravedad

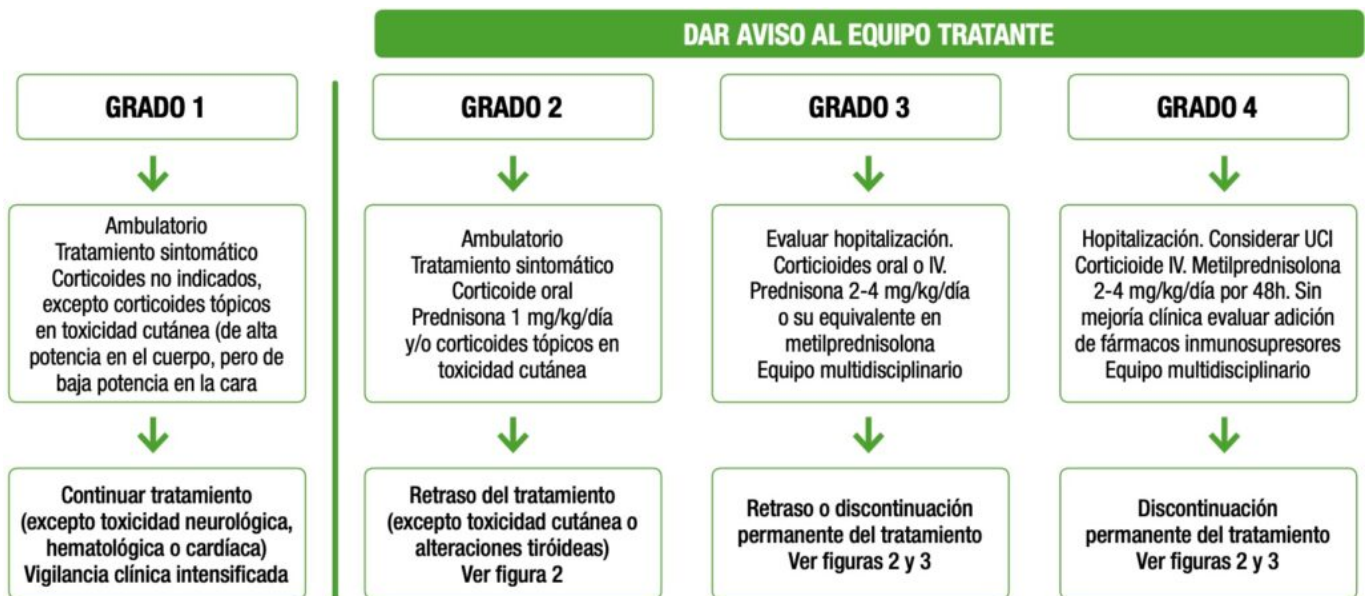


Figura 2. Recomendaciones para restituir o discontinuar el tratamiento



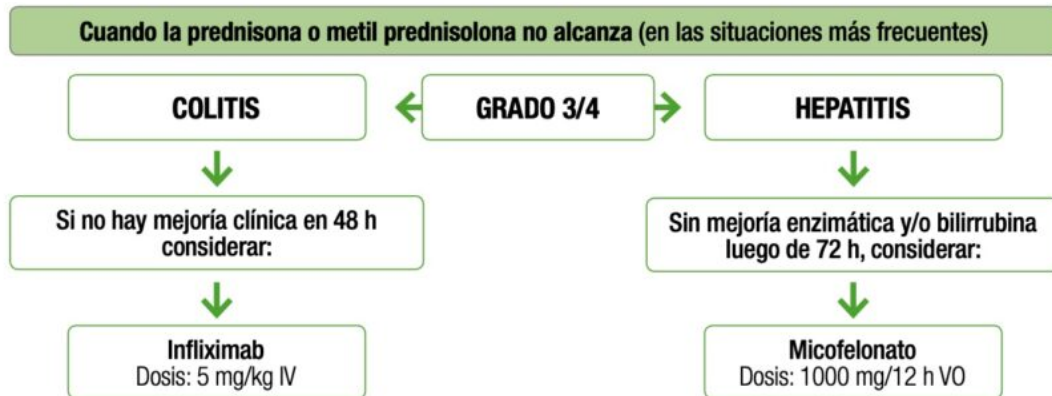
(a) No se ha demostrado que el uso de corticoides para tratar los eventos adversos inmunorrelacionados reduzca la eficacia antitumoral

(b) El equipo tratante resolverá la discontinuación permanente dadas las condiciones del paciente el fármaco y el evento adverso presentado

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Gabriela Guaygua, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, y Mauricio Burotto

Figura 3. Uso de fármacos ante falta de respuesta a corticoides



Manejo general según la gravedad

Grado 1: Manejo ambulatorio. Se realiza tratamiento sintomático. Los corticoides no están indicados, excepto corticoides tópicos en toxicidad cutánea (de alta potencia en el cuerpo, de baja potencia en cara), se debe continuar el tratamiento (excepto toxicidad neurológica, hematológica o cardíaca) con vigilancia clínica intensificada

Grado 2: Manejo ambulatorio. Tratamiento sintomático con corticoide oral prednisona 1 mg/kg/día (y/o corticoides tópicos en toxicidad cutánea) y retrasar el tratamiento excepto toxicidad cutánea o alteraciones tiroideas

Grado 3: Evaluar hospitalización. Iniciar corticoide oral o intravenoso con prednisona 2-4 mg/kg/día o su equivalente en metilprednisolona. El manejo debe ser con un equipo multidisciplinario evaluando el retraso o discontinuación permanente del tratamiento

Grado 4: Hospitalización. Considerar internación en unidad de cuidados intensivos e iniciar corticoide intravenoso con metilprednisolona 2-4 mg/kg/día por 48 h. El manejo debe ser en equipo multidisciplinario, si no se evidencia mejoría clínica, evaluar adición de fármacos inmunosupresores con la discontinuación permanente del tratamiento

Recomendaciones para restituir o discontinuar el tratamiento

Restituir: Si la toxicidad previa está resuelta totalmente y llega a Grado 1 con dosis de corticoide menor a 10 mg/día

Discontinuación permanente: Si la toxicidad es Grado 4 (excepto toxicidad endocrina controlada); toxicidad Grado 3 recurrente; toxicidad Grado 2/3, según el equipo tratante o toxicidad Grado 2 no resuelta (45-90 días)

Cuando la prednisona o metilprednisolona no alcanza

Colitis: Si no hay mejoría clínica en 48 h, considerar tratamiento con infliximab, en dosis de 5 mg/kg intravenoso

Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Osvaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Gabriela Guaygua, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, y Mauricio Burotto

Hepatitis: Sin mejoría enzimática y/o bilirrubina, luego de 72 h, considerar tratamiento con micofenolato en dosis de 1000 mg/12 h

Conclusión

La presente guía de referencia rápida tiene por objetivo orientar a los médicos no familiarizados en el diagnóstico y manejo de eventos adversos inmuno-relacionados (médicos generales, de familia, de cuidados paliativos, internistas y médicos de urgencias). Hasta ahora lo más frecuente de ver en la práctica clínica con respecto al tratamiento del cáncer ha sido la toxicidad de los tratamientos quimioterápicos. La indicación de inmunoterapia aumentará exponencialmente en los próximos años, por lo tanto, también el número, variación y complejidad de los eventos adversos inmuno-relacionados. La presente guía no pretende sustituir, sino complementar, la oportuna evaluación del oncólogo médico responsable de la prescripción de la inmunoterapia.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2019- April, 2019. En: <http://www.xayxfw.com/uploadfiles/2019/04/20190430092801281.pdf>; consultado 13/8/2019.
2. Puzanov I, Diab A, Abdallah A, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5:95.
3. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Pract* 2018; 14: 247-9.
4. Grupo de Trabalho da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes. *Braz J Oncol* 2017; 13:1-15.
5. Arén Frontera O. Integrando los inhibidores de los puntos de control inmunológicos (anti PD-1/PD-L1) en el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico. *Rev Oncología Médica* 2017; 9:9-14.
6. Reynolds K, Thomas M, Dougan M. Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade. *Oncologist* 2018; 23:991-7.
7. Woodcock V, Middleton M, Payne M, Moorhouse K. Immuno- oncology agent immune-related adverse event clinical guideline. Version 1.0.-April 2017. Oxford University Hospitals. En: <http://tvscn.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/immunotherapies-toxicity-guideline-final-2017.pdf>; consultado 13/8/2019.
8. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv119-42.
9. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1370-85.
10. Nacional Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 5.0, November 2017. En: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf; consultado 18/9/2019.