UPDATE en ONCOLOGÍA

Toxicidades de las nuevas terapias y minirepaso de las antiguas

Ana Blasco Cordellat

CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD · Instituto de Salud Carlos III

ciberonc Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer

FUNDACIÓ INVESTIGACIÓ HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

30 MINUTOS PARA HABLAR DE LA TOXICIDAD DE muuuuchos FÁRMACOS...

FARMACOS Y LISTADO DE TODOS SUS EFECTOS SECUNDARIOS

AGRUPAR POR EFECTOS SECUNDARIOS Y NOMBRAR FÁRMACOS

QUE COSAS NO PUEDO OLVIDAR CUANDO UTILIZO ESTOS FÁRMACOS

PERO…..¿POR DÓNDE EMPEZAMOS?

A

- Abiraterone acetate
- Acitretin
- Ado-trastuzumab emtansine
- Afatinib
- Aldesleukin; Interleukin-2, recombinant
- Alectinib
- Alemtuzumab
- Alendronate sodium
- Alprazolam
- Alteplase
- Altretamine
- Aminolevulinic acid hydrochloride
- Anakinra
- Anastrozole
- Antithymocyte globulin, equine
- Antithymocyte globulin, rabbit
- Aprepitant
- Argatroban
- Arsenic trioxide
- Asparaginase
- Asparaginase Erwinia chrysanthemi
- Aspirin
- Axitinib
- Azacitidine

B

- BCG Live (Bacillus Calmette-Guerin)
- Belinostat
- Bendamustine hydrochloride
- Benztropine mesylate
- Bevacizumab
- Bexarotene
- Bexarotene Gel
- Bicalutamide
- Bivalirudin
- Bleomycin sulfate
- Blinatumomab
- Bortezomib
- Bosutinib
- Brentuximab vedotin

C

- Cabazitaxel
- Cabozantinib
- Capecitabine
- Carboplatin
- Carfilzomib
- Carmustine
- Carmustine Implant
- Celecoxib
- Ceritinib
- Cetuximab
- Chlorambucil
- Cisplatin
- Cladribine
- Clofarabine
- Cobimetinib
- Crizotinib
- Cyclophosphamide
- Cyclosporine
- Cytarabine
- Cytarabine injection, lipid complex

D

- Dabrafenib
- Dacarbazine
- Dactinomycin
- Dalteparin sodium
- Daratumumab
- Darbepoetin alfa
- Dasatinib
- Daunorubicin hydrochloride
- Decitabine
- Deferasirox
- Deferoxamine mesylate
- Degarelix
- Denosumab
- Dexamethasone; Dexamethasone sodium phosphate
- Diazoxide
- Diclofenac sodium
- Diphenhydramine hydrochloride
- Docetaxel
- Dolasetron mesylate
- Doxorubicin hydrochloride

E

- Elotuzumab
- Enoxaparin sodium
- Enzalutamide
- Epirubicin hydrochloride
- Eplerenone
- Epoetin alfa
- Eribulin
- Erlotinib hydrochloride
- Ethinyl estradiol
- Etoposide; Etoposide phosphate
- Everolimus
- Exemestane

F

- Ferric carboxymaltose
- Filgrastim
- Filgrastim-sndz
- Floxuridine
- Fludarabine phosphate
- Fluorouracil
- Fluoxymesterone
- Flutamide
- Fondaparinux sodium
- Fosaprepitant dimeglumine
- Fulvestrant

G

- Ganciclovir sodium
- Gefitinib
- Gemcitabine hydrochloride
- Goserelin acetate
- Granisetron hydrochloride
- Granisetron hydrochloride; Granisetron Transdermal System

H

- Haloperidol; Haloperidol lactate
- Heparin sodium
- Histrelin acetate
- Hydrocortisone
- Hydrocortisone sodium succinate
- Hydroxyurea

I

- Ibritumomab tiuxetan
- Ibrutinib
- Idarubicin hydrochloride
- Idelalisib
- Ifosfamide
- Imatinib mesylate
- Imiquimod
- Interferon alfa-2b, recombinant
- Interferon gamma-1B
- Ipilimumab
- Irinotecan hydrochloride
- Irinotecan liposome injection
- Iron dextran injection, low molecular weight
- Iron sucrose injection
- Isotretinoin (13-cis-retinoic acid)
- Ixabepilone
- Ixazomib

J

—

K

- Ketoconazole

L

- Lanreotide
- Lapatinib ditosylate
- Lenalidomide
- Lenvatinib
- Letrozole
- Leucovorin calcium
- Leuprolide acetate
- Leuprolide acetate for depot suspension
- Levoleucovorin
- Levothyroxine sodium
- Lomustine
- Lorazepam

M

- Mechlorethamine hydrochloride
- Medroxyprogesterone acetate
- Megestrol acetate
- Melphalan; Melphalan hydrochloride
- Mercaptopurine
- Mesna
- Methotrexate; Methotrexate sodium
- Methoxsalen
- Methylphenidate hydrochloride
- Methylprednisolone; Methylprednisolone sodium succinate
- Metoclopramide hydrochloride
- Metyrosine
- Mitomycin; Mitomycin C
- Mitotane
- Mitoxantrone hydrochloride

N

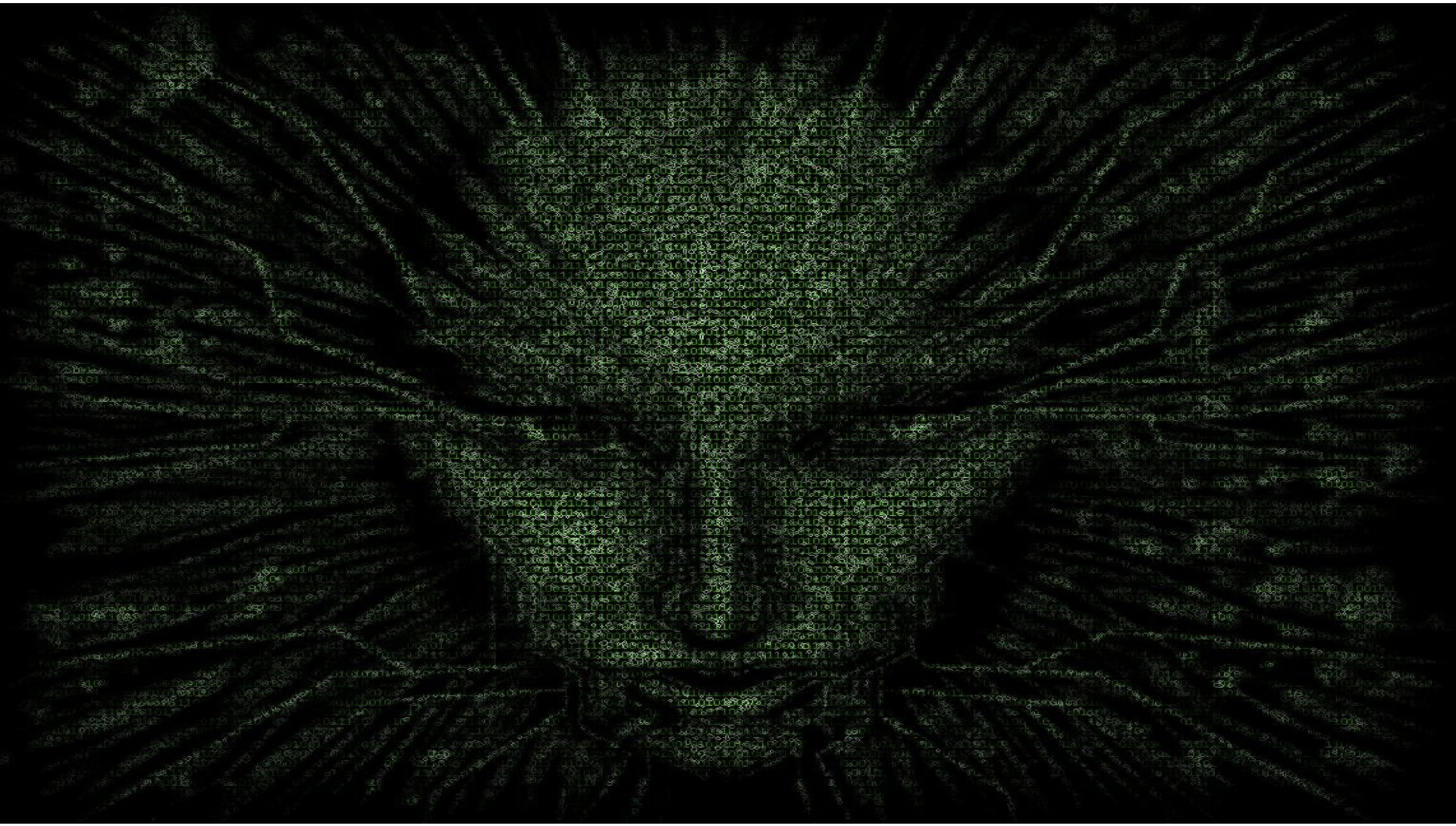
- Nabilone
- Necitumumab
- Nelarabine
- Netupitant; Palonosetron
- Nilotinib hydrochloride monohydrate
- Nilutamide
- Nivolumab

O

- Obinutuzumab
- Octreotide acetate
- Octreotide acetate (LAR)
- Ofatumumab
- Olanzapine
- Olaparib
- Omacetaxine
- Ondansetron hydrochloride
- Osimertinib
- Oxaliplatin

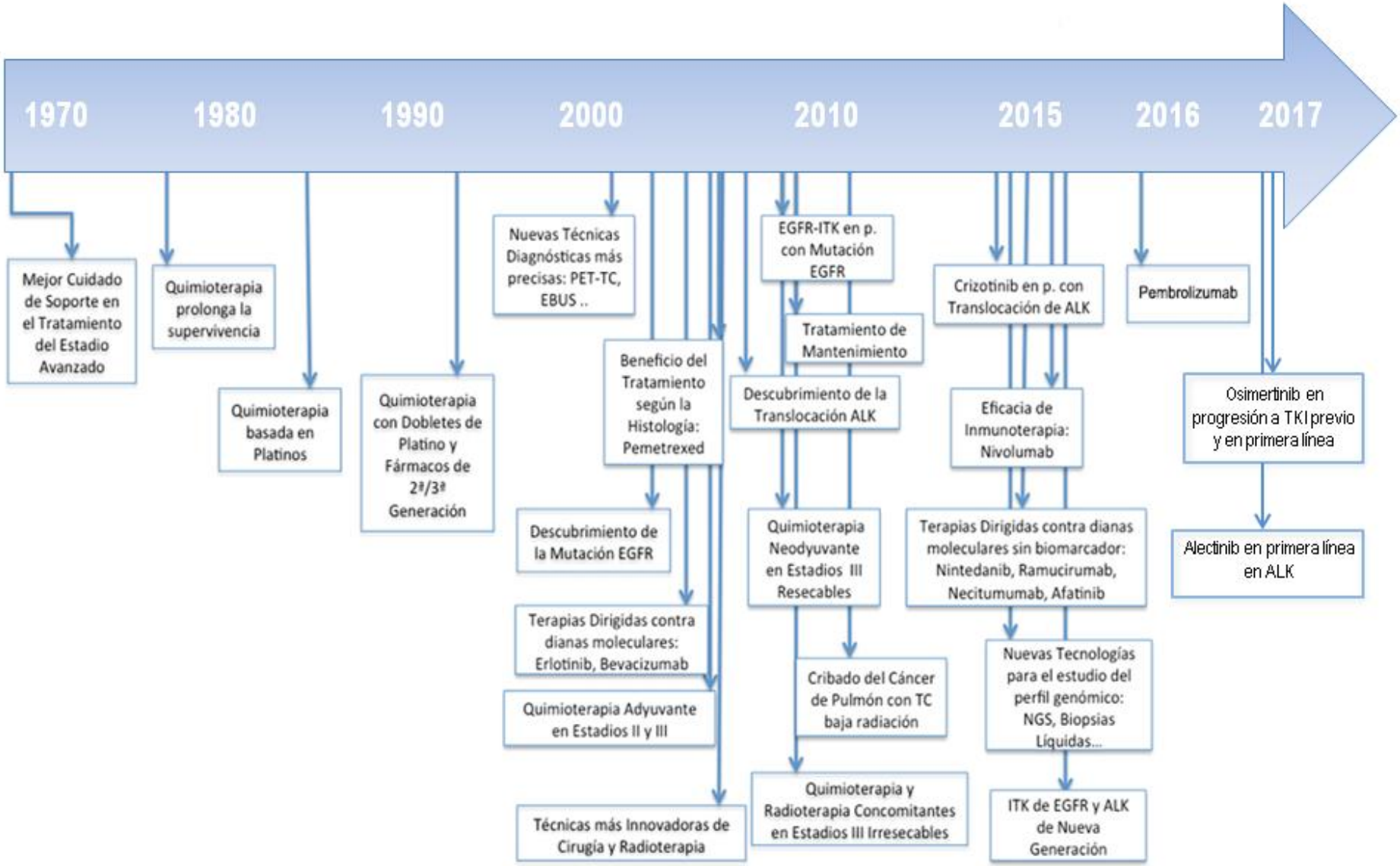
P

- Paclitaxel
- Paclitaxel, albumin bound
- Palbociclib
- Palonosetron hydrochloride



EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

- Antes de los años 50-60: Tratamientos locales con cirugía y radioterapia
- Años 50-60: Desarrollo de la quimioterapia
  - Dirigida a destruir células en reproducción
  - No especifica: toxicidad
- Año 2000: Terapias dirigidas
  - Dirigidas a alteraciones metabólicas y genéticas propias del tumor
  - Mayor especificidad: Menor toxicidad
  - Resistencia
- **Año 2010: Inmunoterapias de alta eficacia**


1970
1980
1990
2000
2010
2015
2016
2017
Mejor Cuidado de Soporte en el Tratamiento del Estadio Avanzado
Quimioterapia prolonga la supervivencia
Quimioterapia basada en Platinos
Quimioterapia con Dobletes de Platino y Fármacos de 2ª/3ª Generación
Nuevas Técnicas Diagnósticas más precisas: PET-TC, EBUS ..
Beneficio del Tratamiento según la Histología: Pemetrexed
Descubrimiento de la Mutación EGFR
Terapias Dirigidas contra dianas moleculares: Erlotinib, Bevacizumab
Quimioterapia Adyuvante en Estadios II y III
Técnicas más Innovadoras de Cirugía y Radioterapia
EGFR-ITK en p. con Mutación EGFR
Tratamiento de Mantenimiento
Descubrimiento de la Translocación ALK
Quimioterapia Neodyuvante en Estadios III Resecables
Cribado del Cáncer de Pulmón con TC baja radiación
Quimioterapia y Radioterapia Concomitantes en Estadios III Irresecables
Crizotinib en p. con Translocación de ALK
Eficacia de Inmunoterapia: Nivolumab
Terapias Dirigidas contra dianas moleculares sin biomarcador: Nintedanib, Ramucirumab, Necitumumab, Afatinib
Nuevas Tecnologías para el estudio del perfil genómico: NGS, Biopsias Líquidas...
ITK de EGFR y ALK de Nueva Generación
Pembrolizumab
Osimertinib en progresión a TKI previo y en primera línea
Alectinib en primera línea en ALK

INTRODUCCIÓN

- ALTA COMPLEJIDAD PACIENTE ONCOLOGICO
- Múltiples fármacos, múltiples combinaciones
- Diferentes situaciones clínicas
- Diferentes objetivos: PLAN TERAPEUTICO
- Comorbilidades, POLIFARMACIA
- ELEVADA TOXICIDAD
- PROFILAXIS

FACTORES IMPLICADOS

DEPENDIENTES DEL EQUIPO TERAPEUTICO

- Médico:
  - ***Oncólogo médico***
  - Hematólogo
  - Otros
- Enfermería

DEPENDIENTES DEL PACIENTE

- Estado general PS
- Tratamientos previos
- Función órganos
- Reserva medular
- Edad
- Comorbilidad

TOXICIDAD

DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

- Fármaco empleado
- Dosis
- Combinaciones:
  - Secuenciales
  - Concurrentes
  - Vía de administración
  - Terapias Asociadas

TOXICIDAD ES PREDECIBLE

DEPENDIENTES [illegible] PACIENTE

- Estado general P[illegible]
- Tratamientos [illegible]
- Función órganos
- Reserva medular
- Edad
- Comorbilidad

TO[illegible]CIDAD

[illegible]ENDIENTES DEL [illegible]ATAMIENTO

- [illegible] empleado
- Dosi[illegible]
- Combinac[illegible]nes:
  - Secuenciales
  - Concurrentes
  - Vía de administración
  - Terapias Asociadas

FACTORES IMPLICADOS

DEPENDIE
PACIE

- Estado gener
- Tratamientos
- Función órganos
- Reserva medular
- Edad
- Comorbilidad

Conocimiento
PROFILAXIS

ENDIENTES DEL
ATAMIENTO

empleado

osis

Combinac nes:

- Secuenciales
- Concurrentes
- Vía de administración
- Terapias Asociadas

TO CIDAD

CRONOLOGIA DE LA TOXICIDAD

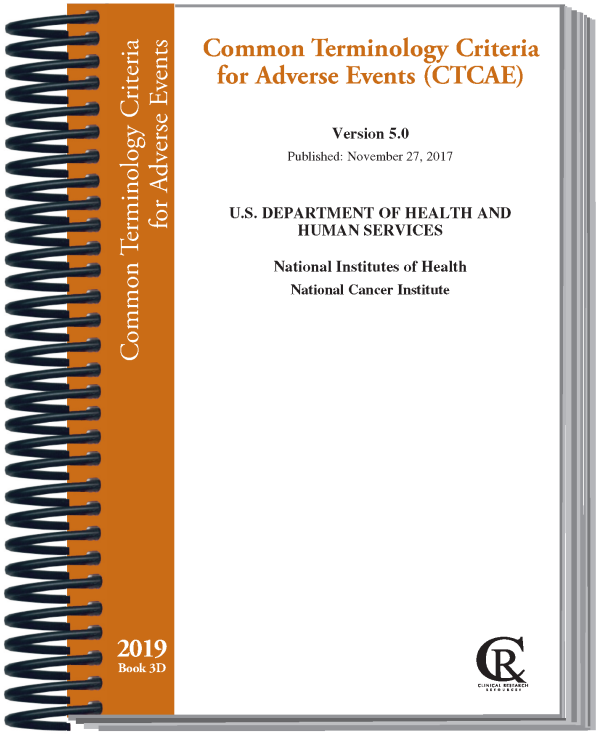
QUIMIOTERAPIA

TOXICIDAD INMEDIATA (Horas-días tras QT)	TOXICIDAD PRECOZ Días-semanas tras QT	TOXICIDAD RETARDADA Semanas-meses tras QT	TOXICIDAD TARDIA Meses-años tras QT
Vómitos	Alopecia	Ototoxicidad	Hipogonadismo/esterilidad
Fiebre	Aplasia medular: leucopenia, anemia, trombopenia	Anemia	Leucemias agudas
Hiper/Hipotensión	Mucositis	Aspermia	Linfomas
Flebitis	Diarrea	Pigmentación cutánea	Encefalopatía
Insuficiencia renal aguda	Íleo paralítico	Fibrosis pulmonar	Cataratas
Reacciones alérgicas	Hiperglucemia	Neuropatía periférica	Carcinogénesis
Rash cutáneo	Psicosis	Cardiotoxicidad	Menopausia precoz
Cistitis hemorrágica	Retención hídrica	Fibrosis del conducto lagrimal	Fibrosis hepática/cirrosis
Necrosis tisular local	Síndrome pseudogripal	Ataxia cerebelosa	Osteoporosis
		Daño hepatocelular	
		Fenómeno de Raynaud	
		Síndrome hemolítico-urémico	
		Hiperpigmentación cutánea	

INTESIDAD DE LA TOXICIDAD

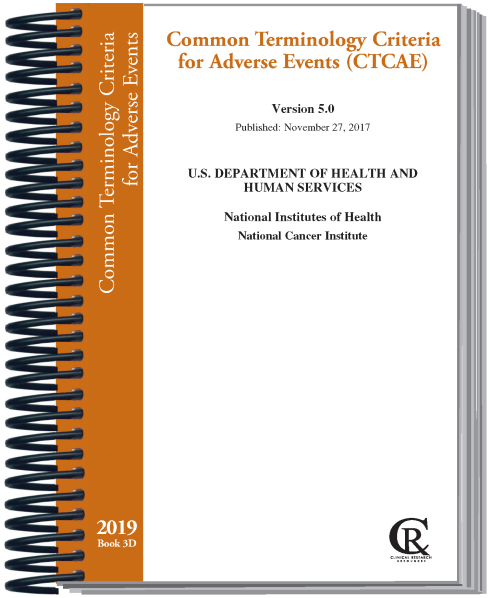
GRADOS DE LA OMS → 0-4

GRADOS DEL CTC-NCI → 0-4



TOXICIDAD SEGÚN EL ÓRGANO O SISTEMA AFECTADO

- Hematológica
- Cutánea
- Cabello
- Cardiaca
- Neurológica
- Gastrointestinal.



SOC
Blood and lymphatic system disorders
Cardiac disorders
Congenital, familial and genetic disorders
Ear and labyrinth disorders
Endocrine disorders
Eye disorders
Gastrointestinal disorders
General disorders and administration site conditions
Hepatobiliary disorders
Immune system disorders
Infections and infestations
Injury, poisoning and procedural complications
Investigations
Metabolism and nutrition disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nervous system disorders
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Psychiatric disorders
Renal and urinary disorders
Reproductive system and breast disorders
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders
Social circumstances
Surgical and medical procedures
Vascular disorders

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

Components and Organization

SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may ***not*** be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
Grade 2	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
Grade 5	Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

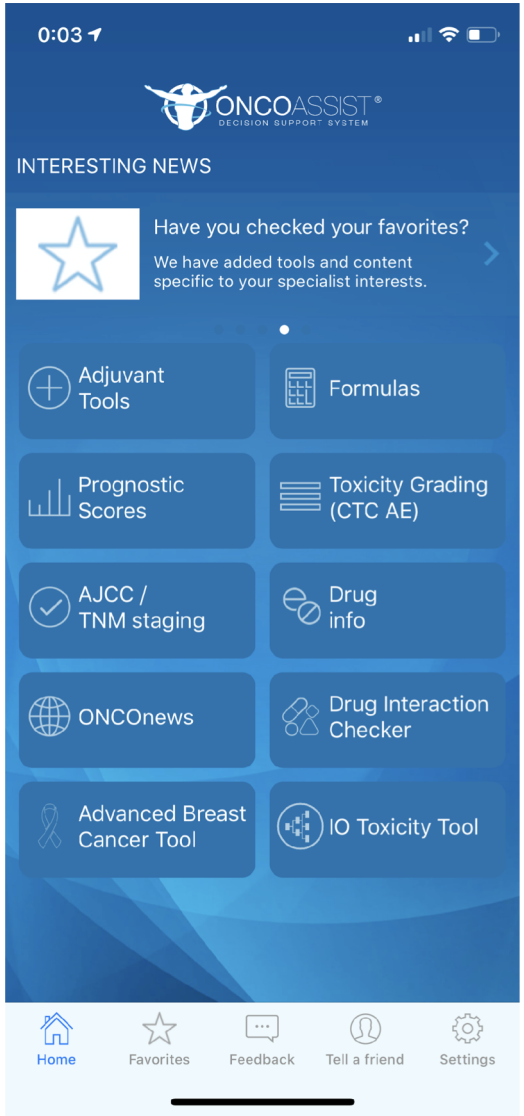
Grade 5

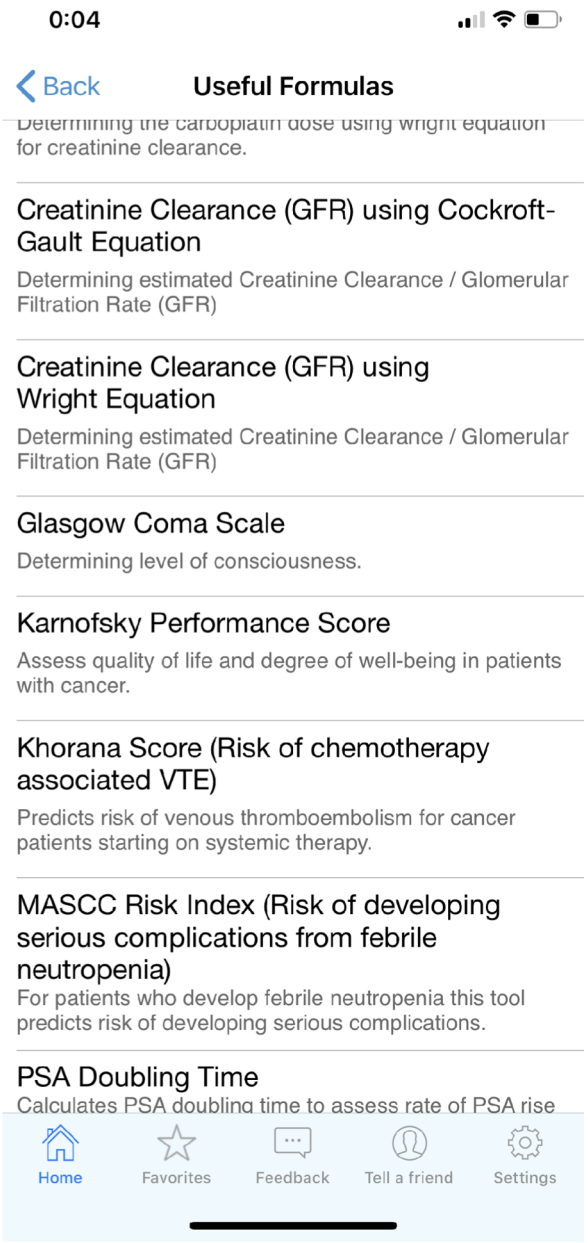
Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Activities of Daily Living (ADL)

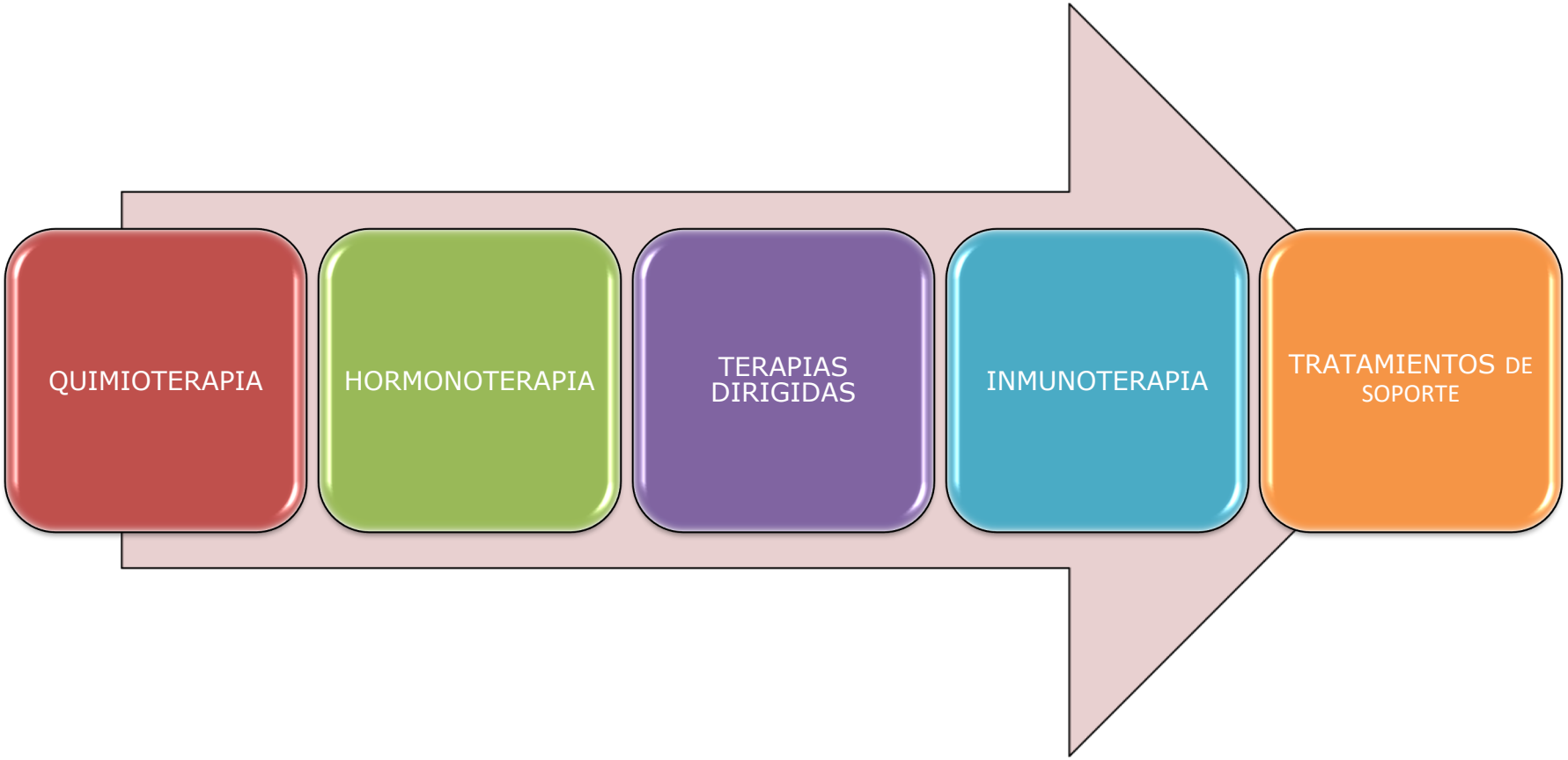
*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

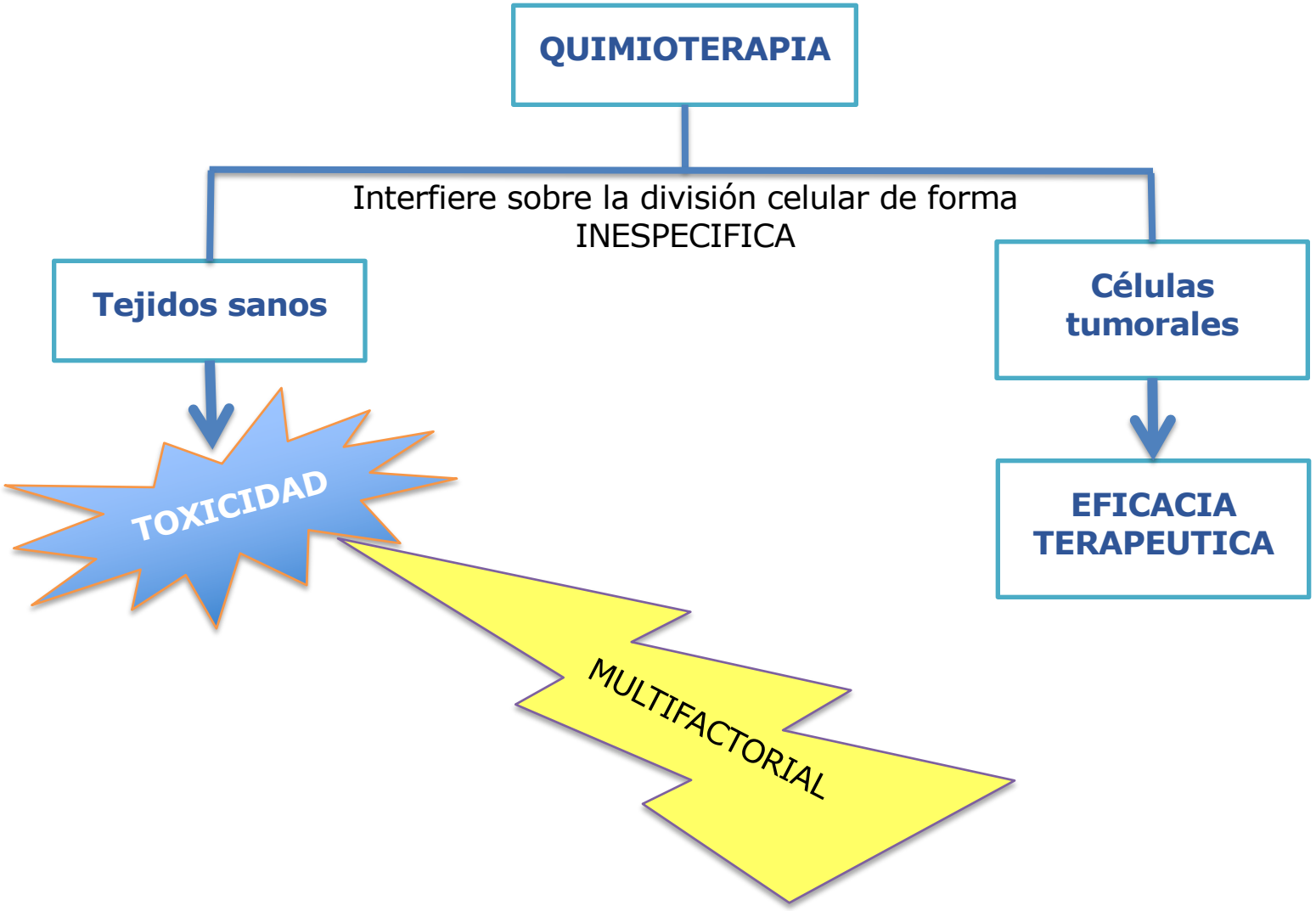

0:03
ONCOASSIST
DECISION SUPPORT SYSTEM
INTERESTING NEWS
Have you checked your favorites?
We have added tools and content specific to your specialist interests.
Adjuvant Tools
Formulas
Prognostic Scores
Toxicity Grading (CTC AE)
AJCC / TNM staging
Drug info
ONCOnews
Drug Interaction Checker
Advanced Breast Cancer Tool
IO Toxicity Tool
Home
Favorites
Feedback
Tell a friend
Settings

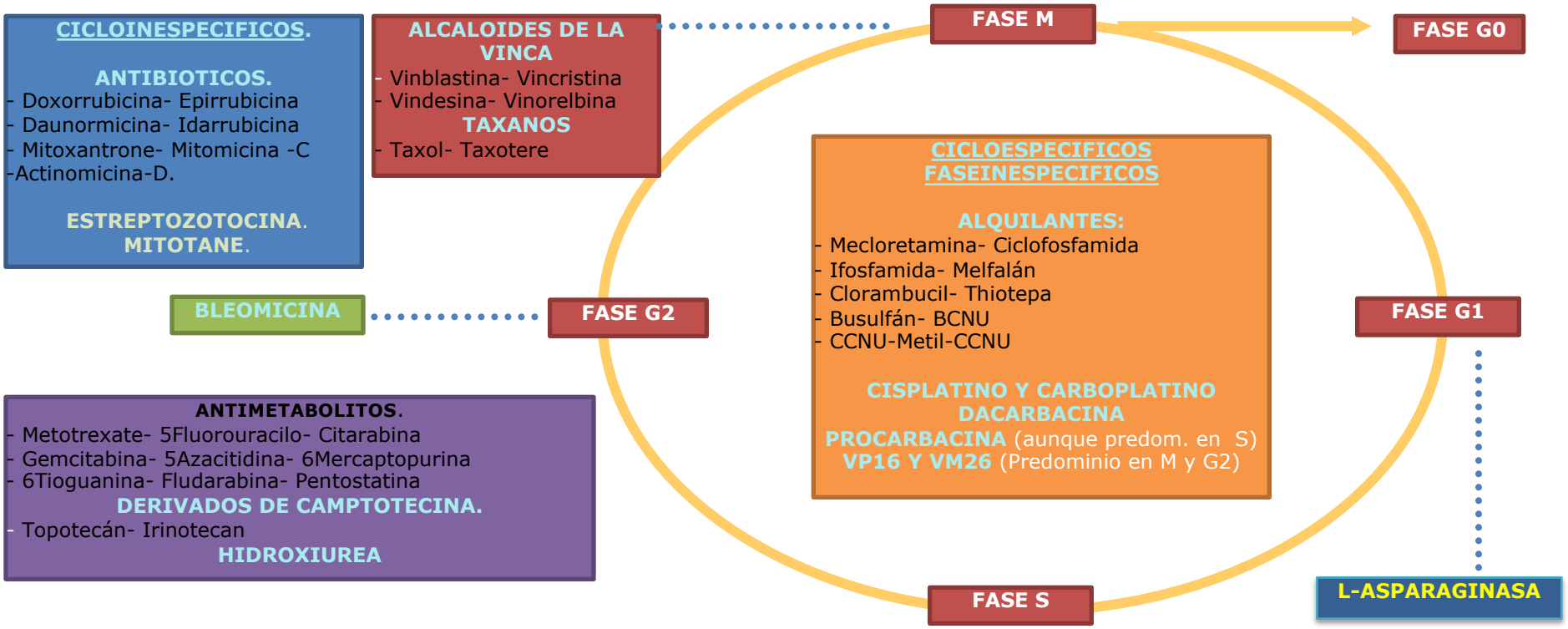

0:04
Back
Useful Formulas
Determining the carboplatin dose using wright equation for creatinine clearance.
Creatinine Clearance (GFR) using Cockroft-Gault Equation
Determining estimated Creatinine Clearance / Glomerular Filtration Rate (GFR)
Creatinine Clearance (GFR) using Wright Equation
Determining estimated Creatinine Clearance / Glomerular Filtration Rate (GFR)
Glasgow Coma Scale
Determining level of consciousness.
Karnofsky Performance Score
Assess quality of life and degree of well-being in patients with cancer.
Khorana Score (Risk of chemotherapy associated VTE)
Predicts risk of venous thromboembolism for cancer patients starting on systemic therapy.
MASCC Risk Index (Risk of developing serious complications from febrile neutropenia)
For patients who develop febrile neutropenia this tool predicts risk of developing serious complications.
PSA Doubling Time
Calculates PSA doubling time to assess rate of PSA rise
Home
Favorites
Feedback
Tell a friend
Settings

FARMACOS EMPLEADOS EN ONCOLOGIA



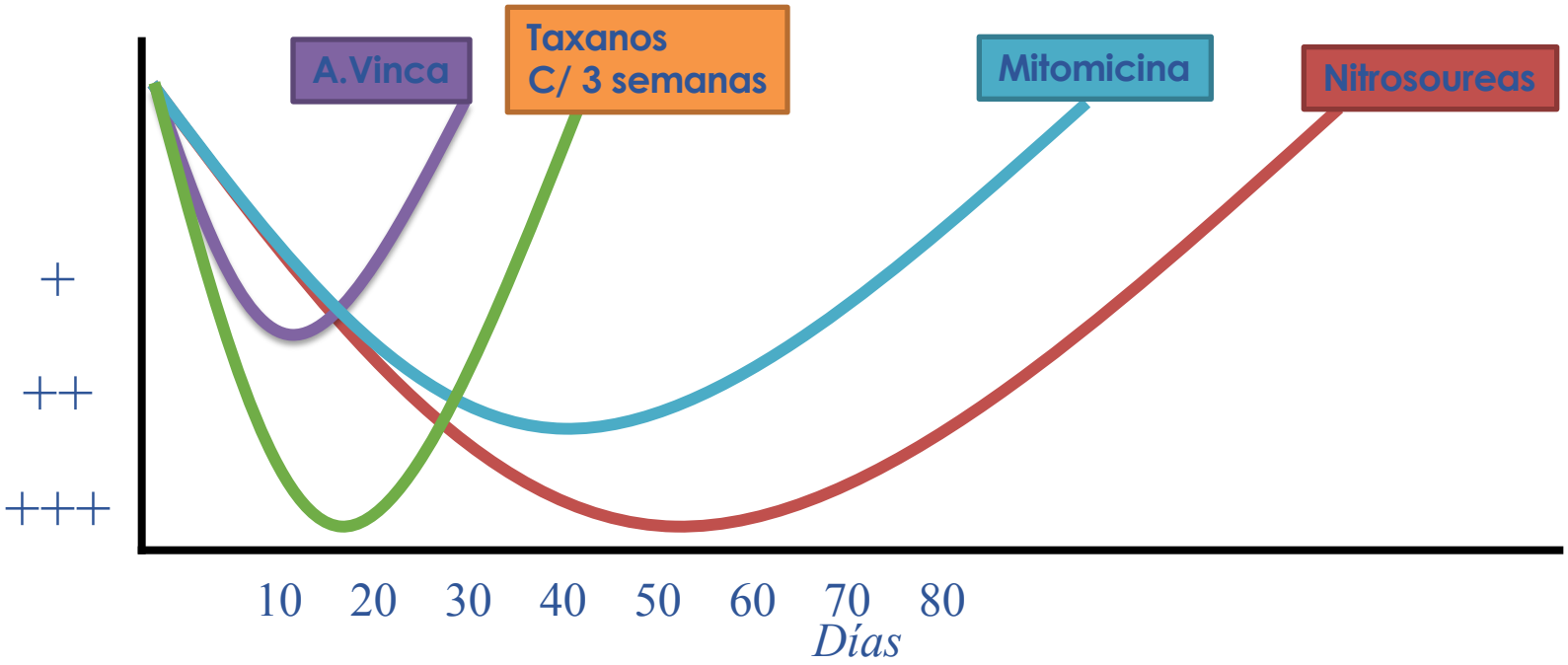
QUIMIOTERAPIA


QUIMIOTERAPIA
Interfiere sobre la división celular de forma INESPECIFICA
Tejidos sanos
Células tumorales
TOXICIDAD
EFICACIA TERAPEUTICA
MULTIFACTORIAL

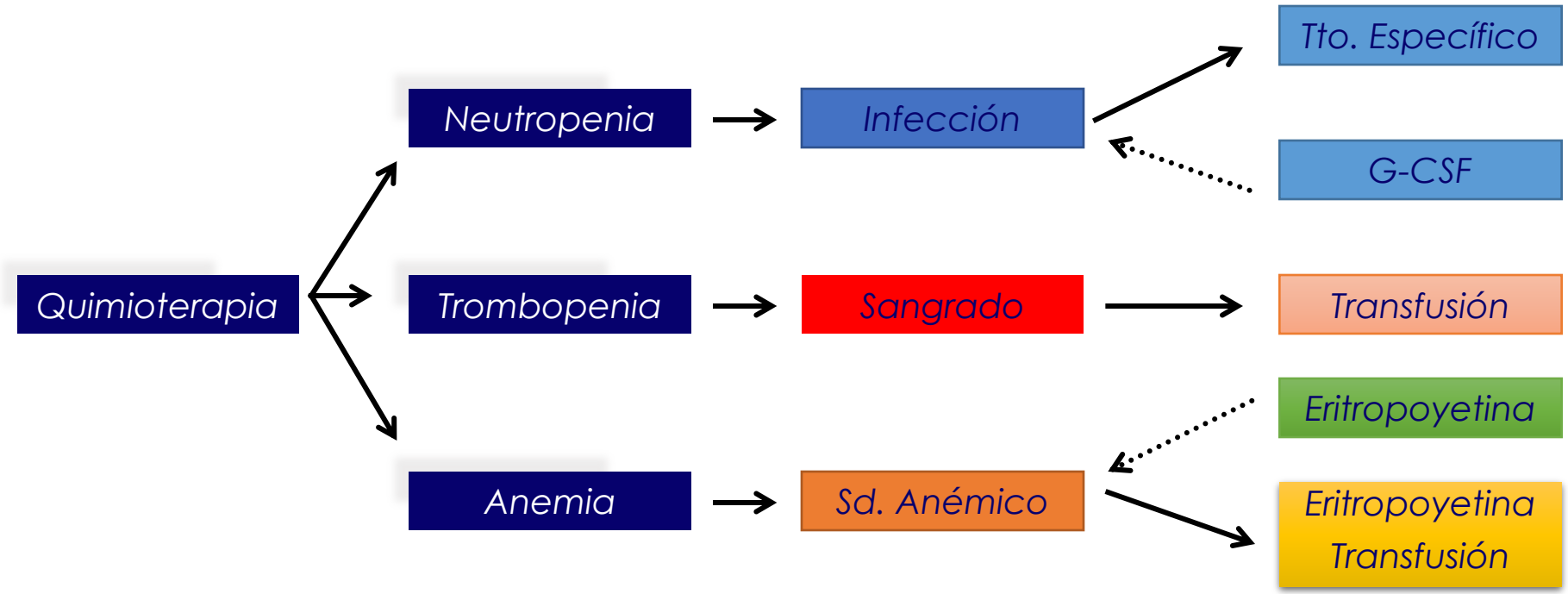

CICLOINESPECIFICOS.
ANTIBIOTICOS.
- Doxorrubicina- Epirrubicina
- Daunormicina- Idarrubicina
- Mitoxantrone- Mitomicina -C
-Actinomicina-D.
ESTREPTOZOTOCINA.
MITOTANE.
ALCALOIDES DE LA VINCA
- Vinblastina- Vincristina
- Vindesina- Vinorelbina
TAXANOS
- Taxol- Taxotere
FASE M
FASE G0
CICLOESPECIFICOS FASEINESPECIFICOS
ALQUILANTES:
- Mecloretamina- Ciclofosfamida
- Ifosfamida- Melfalán
- Clorambucil- Thiotepa
- Busulfán- BCNU
- CCNU-Metil-CCNU
CISPLATINO Y CARBOPLATINO
DACARBACINA
PROCARBACINA (aunque predom. en S)
VP16 Y VM26 (Predominio en M y G2)
BLEOMICINA
FASE G2
FASE G1
ANTIMETABOLITOS.
- Metotrexate- 5Fluorouracilo- Citarabina
- Gemcitabina- 5Azacitidina- 6Mercaptopurina
- 6Tioguanina- Fludarabina- Pentostatina
DERIVADOS DE CAMPTOTECINA.
- Topotecán- Irinotecan
HIDROXIUREA
FASE S
L-ASPARAGINASA

TOXICIDAD HEMATOLOGICA

Grado de mielosupresión, Nadir y Recuperación Medular



TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: complicaciones, tratamiento, profilaxis



NEUTROPENIA FEBRIL

EVALUACION Y GRUPOS DE RIESGO: **Sistema de puntuación para estratificación de riesgo (MASCC)**

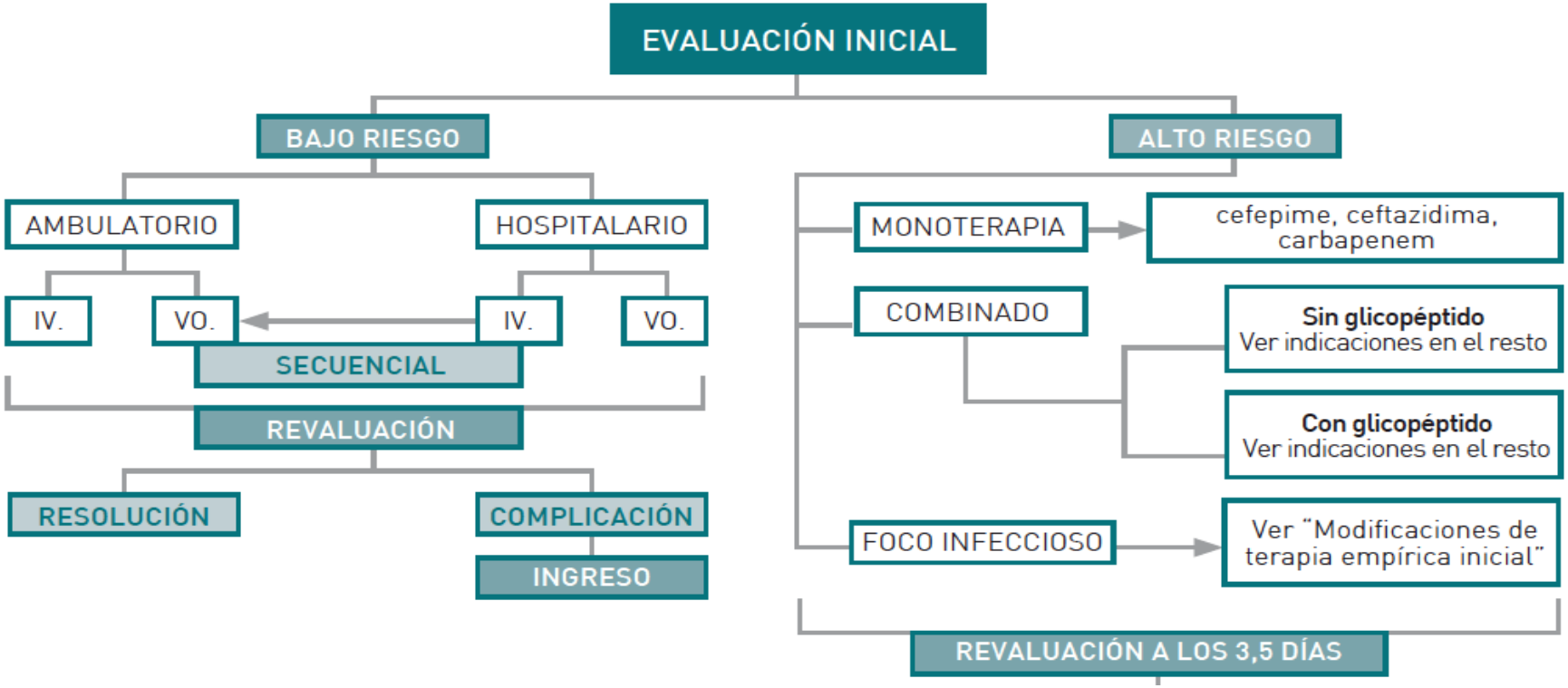
Predice el riesgo de desarrollar complicaciones graves en una neutropenia febril

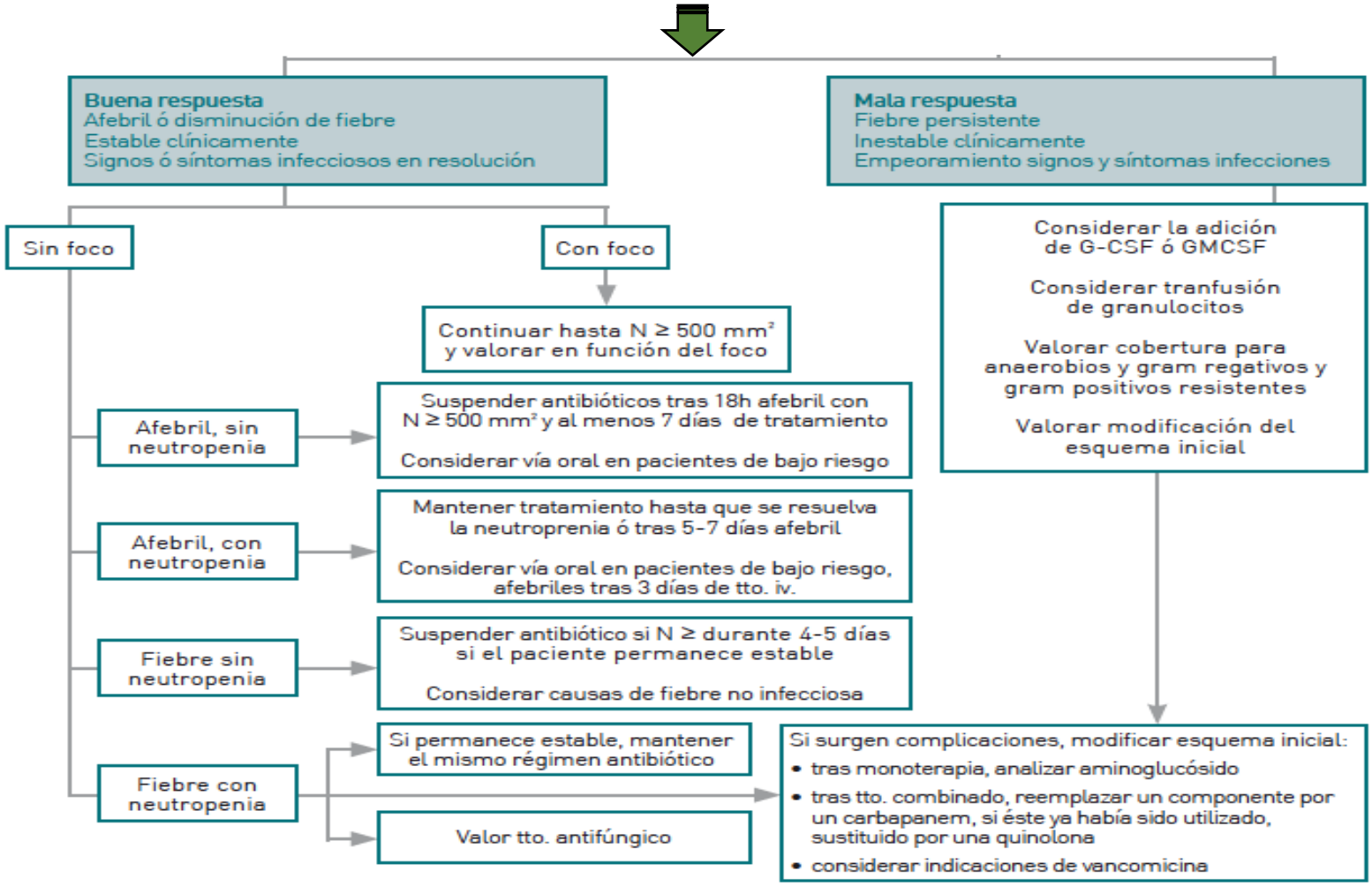
CARACTERÍSTICAS	PUNTUACIÓN
Extensión de la enfermedad[a]	
- Asintomático	5
- Síntomas leves	5
- Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido y ausencia de infección fúngica	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad menor de 60 años[b]	2

Score:

- **21-26 riesgo bajo de complicaciones, manejo ambulatorio con antibióticos empíricos y control precoz**
- **0-20 elevado riesgo de complicaciones, precisa ingreso y atb iv**

NEUTROPENIA FEBRIL




Buena respuesta
Afebril ó disminución de fiebre
Estable clínicamente
Signos ó síntomas infecciosos en resolución
Mala respuesta
Fiebre persistente
Inestable clínicamente
Empeoramiento signos y síntomas infecciones
Sin foco
Con foco
Continuar hasta N ≥ 500 mm³ y valorar en función del foco
Considerar la adición de G-CSF ó GMCSF
Considerar tranfusión de granulocitos
Valorar cobertura para anaerobios y gram regativos y gram positivos resistentes
Valorar modificación del esquema inicial
Afebril, sin neutropenia
Suspender antibióticos tras 18h afebril con N ≥ 500 mm³ y al menos 7 días de tratamiento
Considerar vía oral en pacientes de bajo riesgo
Afebril, con neutropenia
Mantener tratamiento hasta que se resuelva la neutroprenia ó tras 5-7 días afebril
Considerar vía oral en pacientes de bajo riesgo, afebriles tras 3 días de tto. iv.
Fiebre sin neutropenia
Suspender antibiótico si N ≥ durante 4-5 días si el paciente permanece estable
Considerar causas de fiebre no infecciosa
Fiebre con neutropenia
Si permanece estable, mantener el mismo régimen antibiótico
Valor tto. antifúngico
Si surgen complicaciones, modificar esquema inicial:
• tras monoterapia, analizar aminoglucósido
• tras tto. combinado, reemplazar un componente por un carbapanem, si éste ya había sido utilizado, sustituido por una quinolona
• considerar indicaciones de vancomicina

TOXICIDAD DIGESTIVA

TOXICIDAD DIGESTIVA

Directa
- Mucositis
- Emesis
- Diarrea
- Toxicidad Hepática

Indirecta
- Enterocolitis
- Hemorragia Digestiva

EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Tipos de emesis inducida por quimioterapia según su patrón temporal

Tipo	Comienzo y Duración
Emesis aguda:	Aparece durante las primeras 24 horas después de la QT. PICO 5-6 H
Emesis diferida:	Ocurre al menos 24 horas tras la QT; puede durar hasta 7 días.
Emesis anticipatoria:	Ocurre antes del segundo o siguientes ciclos de QT y puede empezar durante o después de la aplicación del tratamiento en cualquiera de ellos.
Irruptivo:	Vómitos que aparecen a pesar de tratamiento profiláctico Requiere rescate
Emesis Refractaria:	Durante los ciclos de tratamiento posteriores, cuando la profilaxis y el rescate antiemético han fracasado en los primeros ciclos

Cisplatino 48-72 h

INCIDENCIA 18-57%
NAUSEA > VOMITO
Jóvenes

CUALQUIER FASE

EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Potencial emetizante de agentes en monoterapia

NIVEL	AGENTE	
Riesgo emetógeno alto, nivel 5 (frecuencia de emesis > 90%)*	• Carmustina > 250mg/m² • Cisplatino ≥ 50mg/m² • Ciclosfosfamida > 1.500mg/m²	• Dacarbazina • Mecloretamina • Streptozocina
Riesgo emetógeno moderado, nivel 4 (frecuencia de emesis 60-90%)*	• Amifostina > 500mg/m² • Busulfan > 4mg/d • Carboplatino • Carmustina ≤ 250mg/m² • Cisplatino < 50mg/m² • Ciclosfosfamida > 750 mg/m² ≤ 1500mg/m²	• Citarabina > 1g/m² • Dactinomicina • Doxorubicina > 60mg/m² • Epirubicina > 90 mg/m² • Melfalan > 50 mg/m² • Metotrexato >1.000mg/m² • Procarbazina
Riesgo emetógeno moderado, nivel 3 (frecuencia de emesis 30-60%)*	• Amifostina > 300 - 500mg/m² • Trióxido Arsenico • Ciclofosfamida ≤ 750mg/m² • Ciclofosfamida (oral) • Doxorubicina < 60mgh/m² • Epirubicina ≤ 90 mg/m² • Hexametilmelamina • Idarubicina	• Ifosfamida • Interleukina-1 >12-15 millones unid/m² • Irinotecan • Lomustina • Metotrexato 250-1.000 mg/m² • Mitoxantrone < 15mg/m² • Oxaliplatino • Temozolomida > 100 mg/m²/d
Riesgo emetógeno bajo, nivel 2 (frecuencia de emesis 10-30%)*	• Amifostina ≤ 300mg • Bexaroteno • Citarabina (dosis baja) <200 mg/m² • Capacitabina • Docetaxel • Doxorubicina liposomal • Etoposido	• 5-FU < 1.000 mg/m² • Gemcitabina • Metotrexato > 50 mg/m² <250mg/m² • Mitomicina • Paclitaxel • Temozolomida < 100 mg/m²/d • Topotecan
Riesgo emetógeno mínimo, nivel 1 (frecuencia de emesis <10%)*	• Alemtuzumab • Asparaginasa • Alfa-interferón • Bleomicina • Bortezomib • Clorambucil • Cladribina • Dexrazoxana • Denileukin diftitox • Gefitinib • Erlotinib • Gemtuzumab ozogamicina	• Hidroxiurea • Imatinib mesilato • Melfalan (oral baja-dosis) • Metotrexato ≤ 50mg/m² • Pentostatina • Rituximab • Tioguanina • Trastuzumab • Valrubicina • Vinblastina • Vincristina • Vinorelbina

**Proporción de pacientes que experimentaron emesis en ausencia de una profilaxis antiemética efectiva*

Nivel emetógeno de la poliquimioterapia

- Los fármacos del nivel **1** no añaden emetogenicidad.
- Añadir uno o más fármacos del nivel **2** aumenta la emetogenicidad de la combinación hasta un grado superior al del fármaco más emetógeno por sí mismo.
- Añadir fármacos del nivel **3** o **4** incrementa la emetogenicidad en un nivel por cada fármaco añadido.

Nivel emetógeno individual		Nivel emetógeno de la combinación
2 + 2	=	3
2 + 2 + 2	=	3
3 + 2 + 2	=	4
3 + 3 + 3	=	5

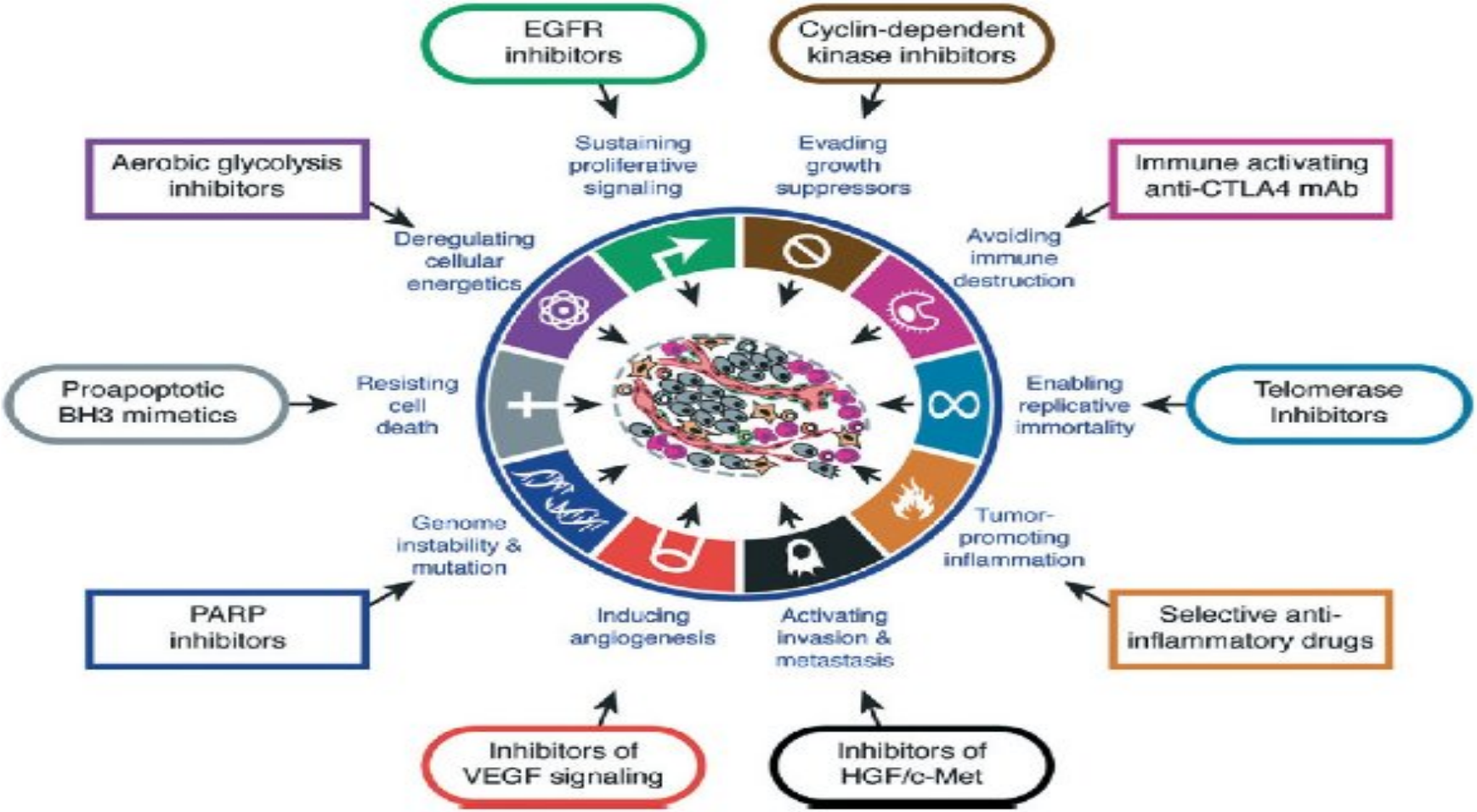
QUIMIOTERAPIA POTENCIAL ALTO EMESIS

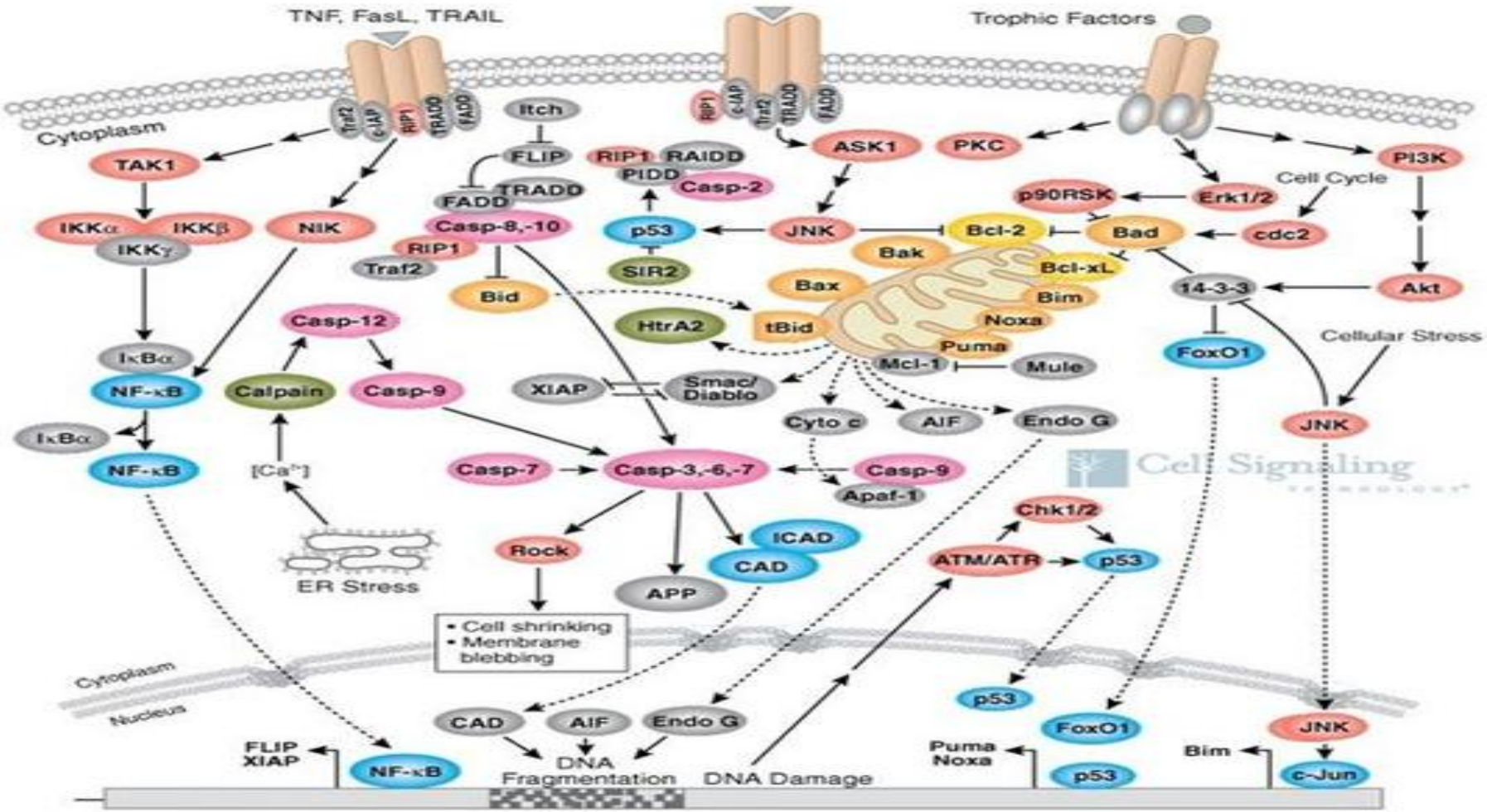
	SEOM	MASCC	ASCO	NCCN
Dia 1	Palonosetrón Aprep/Fosaprepit Dexametasona	Anti-5HT3 Aprep/Fosaprep. Dexametasona	Anti-5HT3 Aprep/Fosaprep. Dexametasona	Palonosetrón Aprep/Fosapr/Olanzapina. Dexametasona
Dia 2	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant NEPA Dexametasona	Aprepitant NEPA/Olanzapina. Dexametasona/Olanzapina.
Dia 3	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant Dexametasona	Aprepitant/Olanzapina. Dexametasona/Olanzapina.
Dia 4	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona	---/Olanzapina.

TERAPIAS DIRIGIDAS

GENERALIDADES

- **“Target”**: Fármaco que actúa directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en proliferación y crecimiento de células tumorales:
- Gran variedad de moléculas:
  - Proteinas del ciclo celular
  - Moduladores de apoptosis
  - Moléculas de señalización IC
  - Receptores de crecimiento
  - Moléculas de invasión y angiogénesis
- Diferentes moléculas con **PERFIL DE TOXICIDAD DIFERENTE** entre ellos
- Su espectro de toxicidad, rango de gravedad y toxicidad por uso prolongado en MUCHOS CASOS TODAVÍA ES DESCONOCIDO


EGFR inhibitors
Cyclin-dependent kinase inhibitors
Aerobic glycolysis inhibitors
Immune activating anti-CTLA4 mAb
Sustaining proliferative signaling
Evading growth suppressors
Deregulating cellular energetics
Avoiding immune destruction
Proapoptotic BH3 mimetics
Resisting cell death
Enabling replicative immortality
Telomerase Inhibitors
Genome instability & mutation
Tumor-promoting inflammation
PARP inhibitors
Inducing angiogenesis
Activating invasion & metastasis
Selective anti-inflammatory drugs
Inhibitors of VEGF signaling
Inhibitors of HGF/c-Met



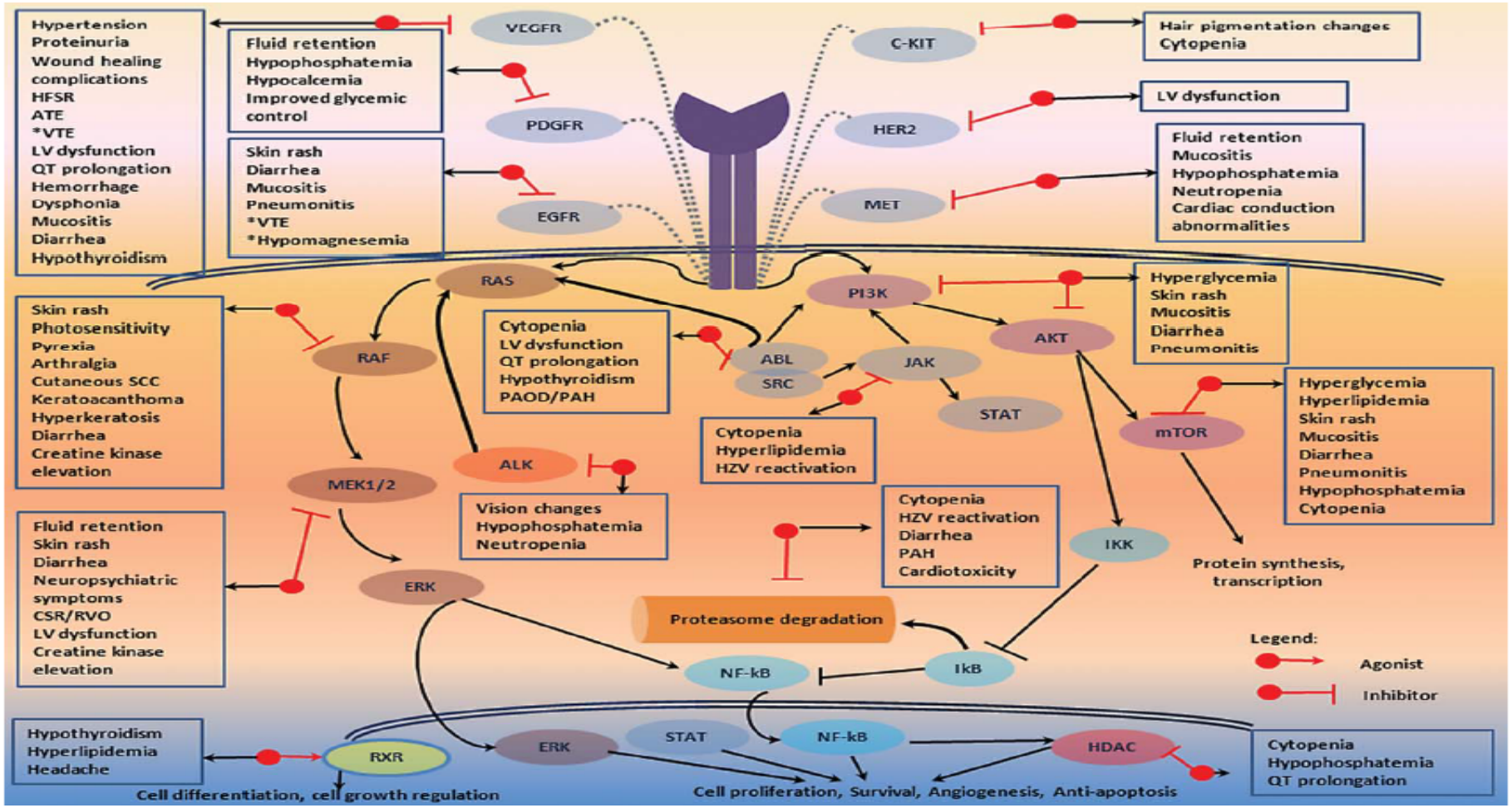
TNF, FasL, TRAIL
Trophic Factors
Cytoplasm
Traf2
c-IAP
RIP1
TRADD
FADD
Itch
FLIP
TAK1
IKKα
IKKβ
IKKγ
NIK
FADD
TRADD
Casp-8,-10
RIP1
Traf2
Bid
RIP1
RAIDD
PIDD
Casp-2
p53
SIR2
ASK1
JNK
PKC
PI3K
Cell Cycle
p90RSK
Erk1/2
Bcl-2
Bad
cdc2
Bak
Bcl-xL
Bax
Bim
14-3-3
Akt
Noxa
Puma
Mcl-1
Mule
HtrA2
tBid
Casp-12
IκBα
NF-κB
Calpain
Casp-9
XIAP
Smac/
Diablo
Cyto c
AIF
Endo G
FoxO1
Cellular Stress
JNK
IκBα
NF-κB
[Ca2+]
Casp-7
Casp-3,-6,-7
Casp-9
Apaf-1
Cell Signaling
Chk1/2
ATM/ATR
p53
Rock
ICAD
CAD
APP
ER Stress
• Cell shrinking
• Membrane blebbing
Cytoplasm
Nucleus
CAD
AIF
Endo G
p53
FoxO1
JNK
FLIP
XIAP
NF-κB
DNA
Fragmentation
DNA Damage
Puma
Noxa
p53
Bim
c-Jun

AGENTES ANTI-EGFR	AC MONOCLONALES	Cetuximab Panitumumab
	ITK reversibles	Erlotinib Gefitinib
	ITK Irreversibles	Afatinib
ANTIANGIOGÉNICOS	AC. MONOCLONALES	Bevacizumab
	ITK MULTIDIANA	Sunitinib Sorafenib Pazopanib Axitinib Regorafenib Imatinib Nintedanib
	Proteina de fusión	Aflibercept
ANTI-HER2		Trastuzumab Lapatinib TDM-1 Pertuzumab

ANTI CD-20		Rituximab
INHIBIDORES DE MECANISMOS DE INMUNOTOLERANCIA	ANTI CTLA-4	Ipilimumab Tremelimumab
	ANTI PD-1 Y PD-L1	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab
INHIBIDORES M-TOR		Everolimus Temsirolimus
INHIBIDORES B-RAF		Vemurafenib
INHIBIDORES PROTEOSOMA		Bortezonib
INHIBIDORES ALK		Crizotinib

Terapias dirgidas: Toxicidades

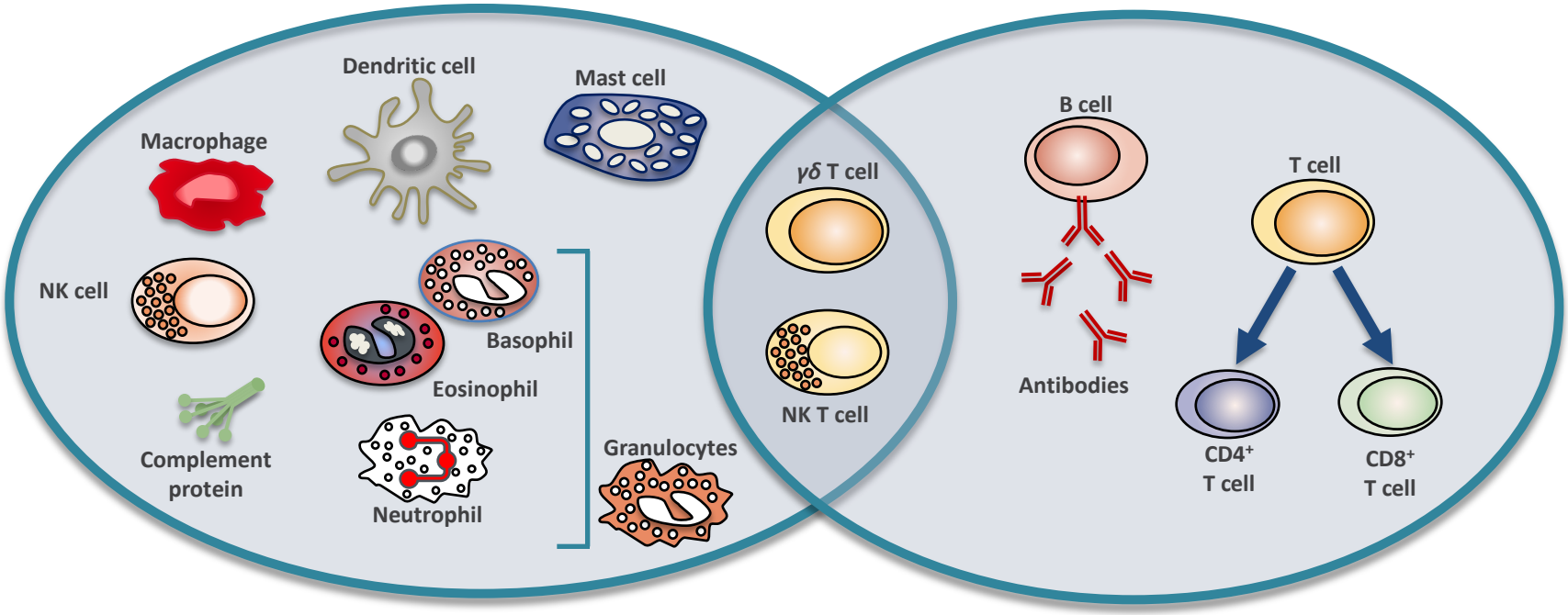
MENOS TOXICIDAD y
TOXICIDAD DIFERENTE a QT convencional por mayor selectividad por tejido patológico



Liu S, Kurzrock R. Semin Oncol 2015 Grace K. Dy, MD et al. Cancer Journal of clinicians 2013

INMUNOTERAPIA

Dos tipos de inmunidad



Innate immune system

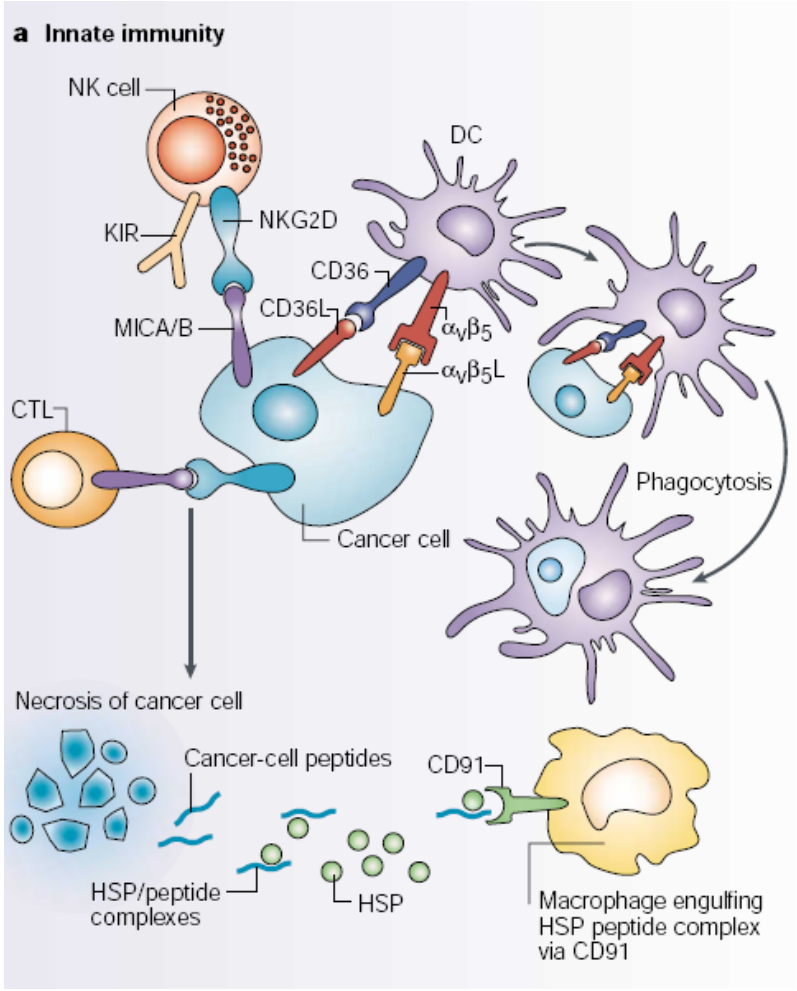
- First line of defense against infection
- Non-specific rapid response

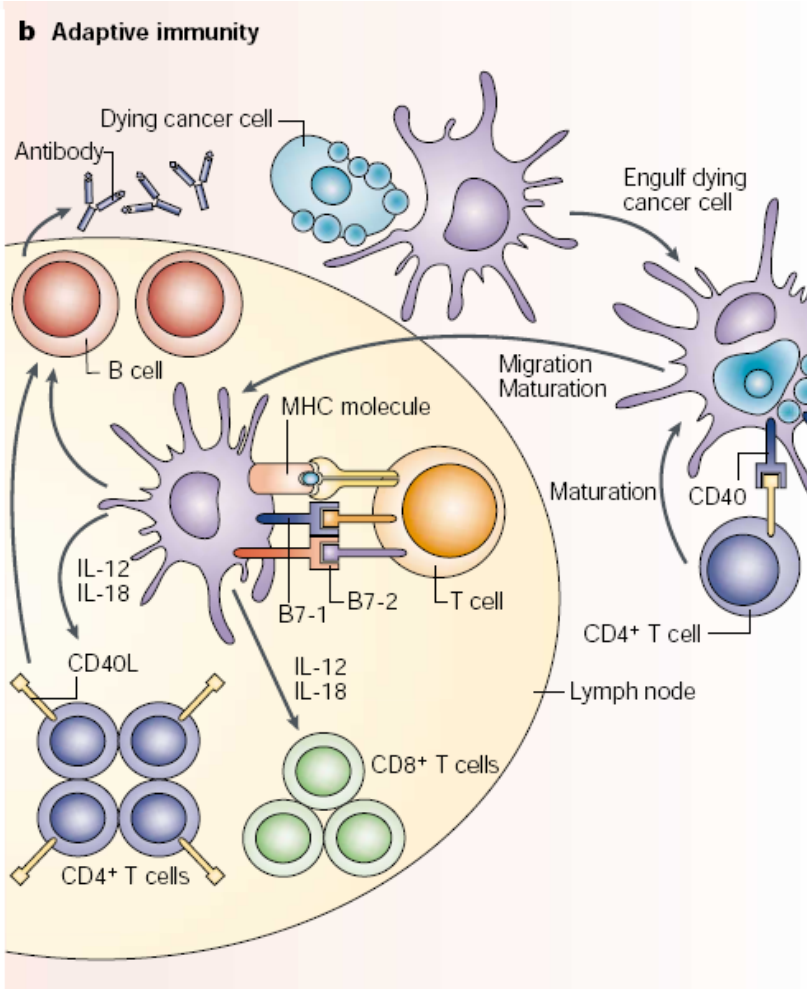
Adaptive immune system

- Slower to develop
- Increased antigenic specificity and memory

Dranoff G. Nat Rev Cancer 2004;4:11–22

En la respuesta inmunológica al cáncer participan ambas inmunidades

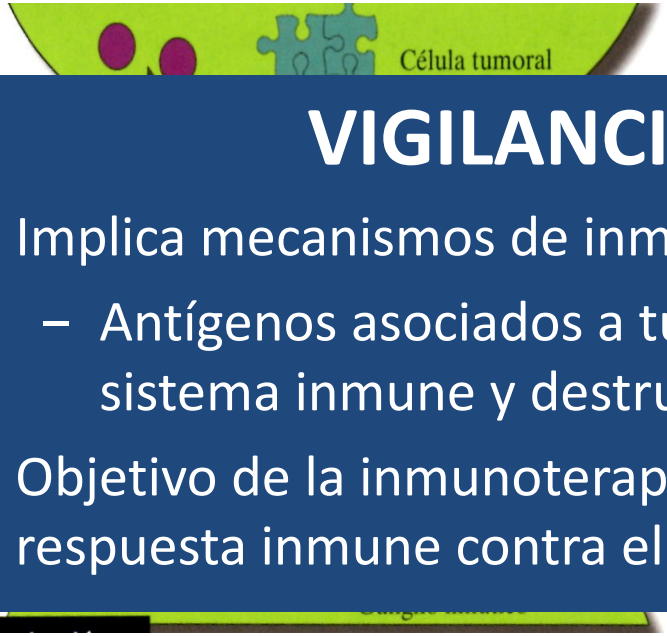




Dranoff G. Nat Rev Cancer. 2004;4:11–22

Vigilancia Inmunológica

- Interacción del tumor y el sistema inmune
  - Célula tumoral → intensa capacidad de proliferación
  - Huésped → modula el crecimiento del tumor



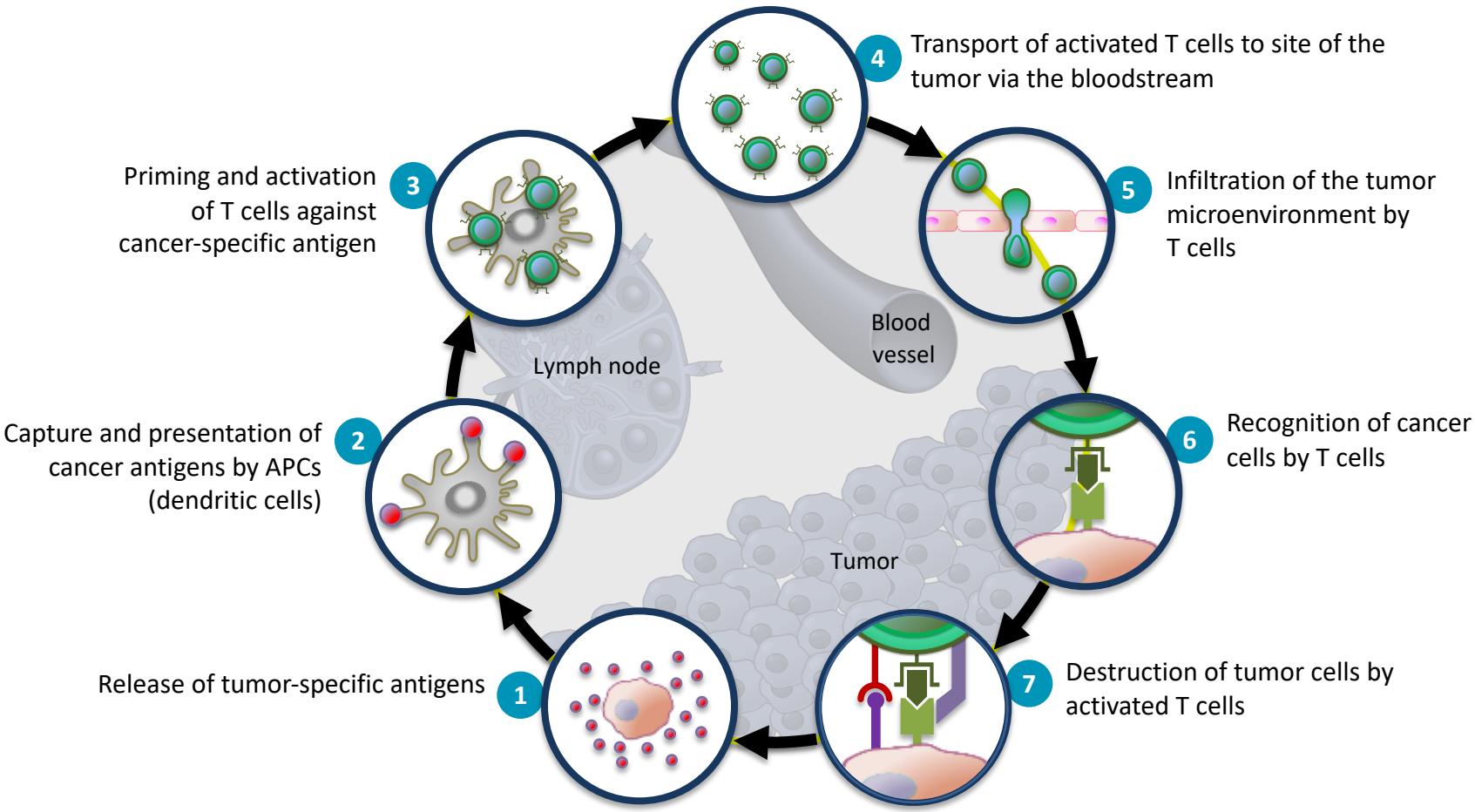
VIGILANCIA INMUNOLOGICA:

- Implica mecanismos de inmunidad innatos y adaptativos
  - Antígenos asociados a tumor pueden ser identificados por el sistema inmune y destruidos
- Objetivo de la inmunoterapia para el cáncer: "educar y liberar a" la respuesta inmune contra el cáncer

Evidencias de la vigilancia inmunológica

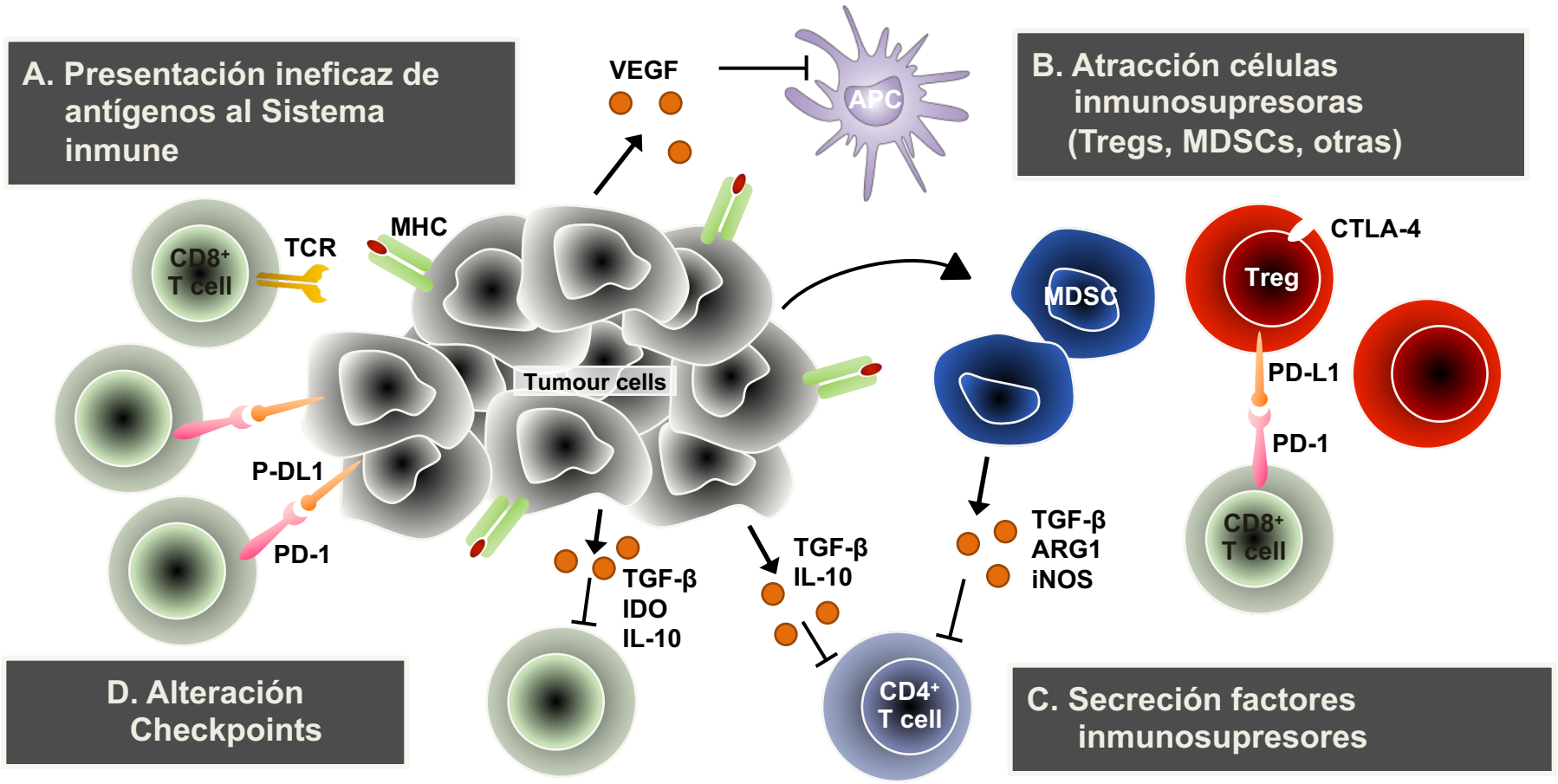
- Pacientes con inmunodeficiencias congénitas desarrolla cáncer con una incidencia 200 veces superior al resto población
- Trasplantados e inmunosuprimidos desarrollan cáncer con una frecuencia 80 veces superior (especialmente los de etiología viral, KPS, HPV, EBV)
- Pacientes HIV tienen alta incidencia de cáncer
- Melanoma aumentado de incidencia en trasplantados renales
- Fenomeno de regresión espontanea (melanoma, linfoma…)

Ciclo de la inmunidad y cancer



Chen DS, Mellman I. Immunity 2013;39:1–10

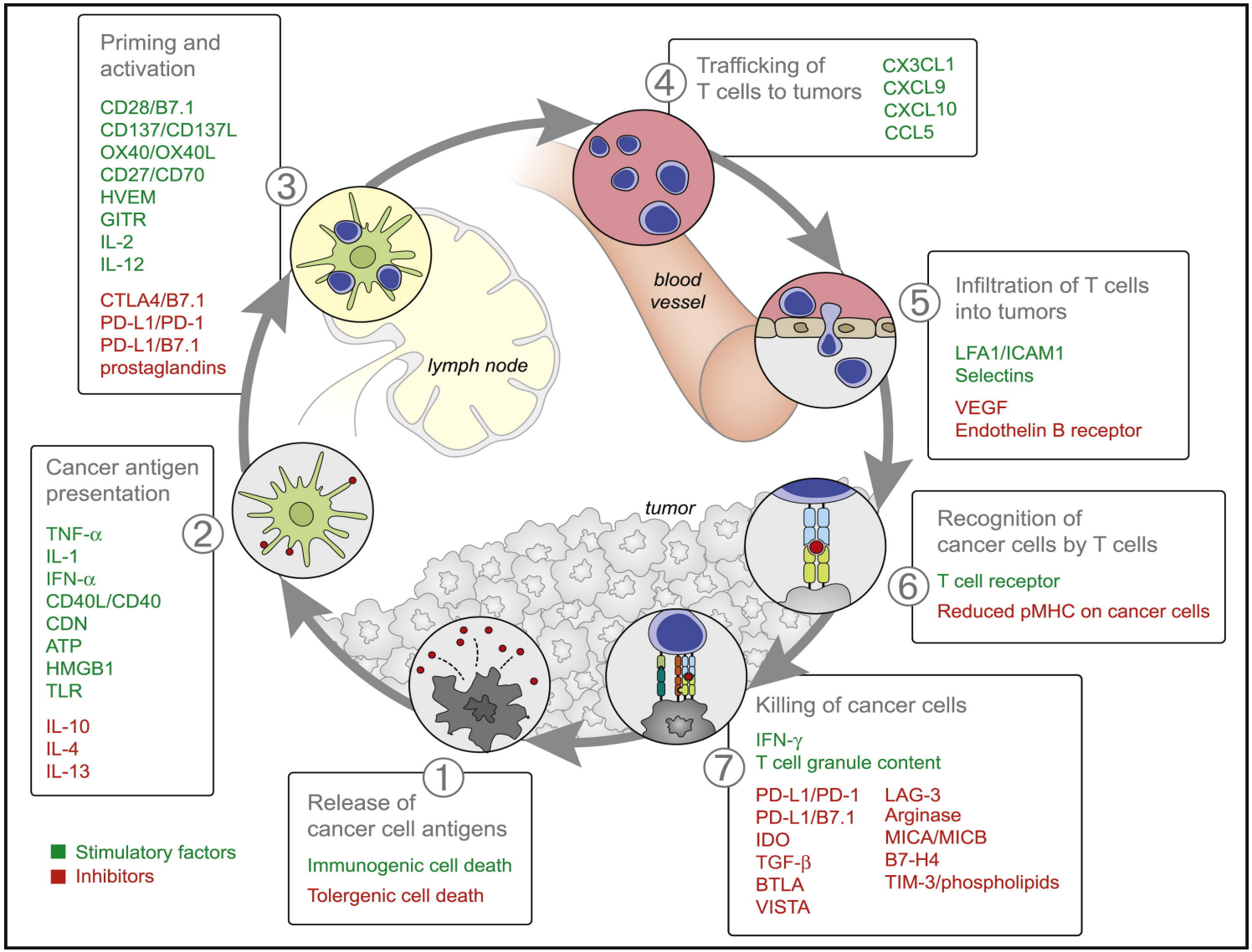
Mecanismos de escape tumoral



Vesely MD, et al. Ann Rev Immunol 2011;29:235–271

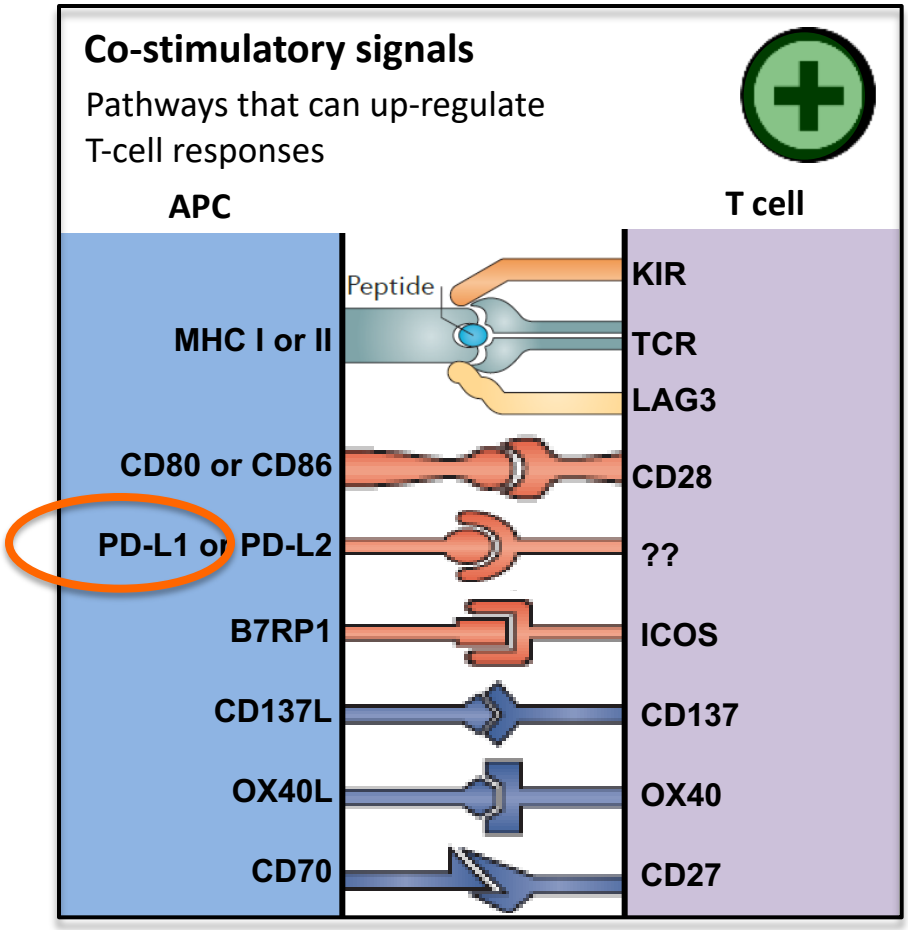
DRES. JAMES P. ALLISON Y JASUKU HONJO

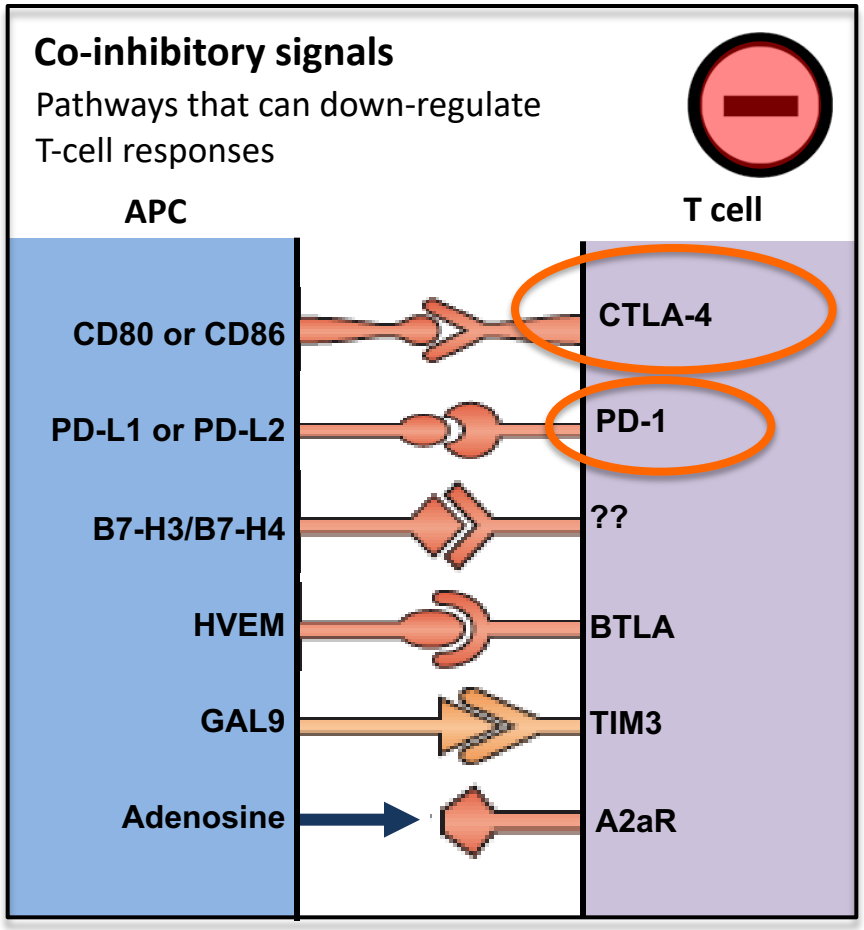
Inmunidad-cancer": Factores activadores e inhibidores



Chen and Mellman. Immunity. 2013

La regulacion de la celula T depencde de la activacion de checkpoint





Pardoll DM. Nat Rev Cancer 2012;12:252–64

Inmunoterapia del cáncer

CÁNCER: TIPOS DE INMUNOTERAPIA

Passive Immunotherapy

Immunologically active agent that is externally derived and does not rely on the recipient's immune system to function

Adoptive immunotherapy

Monoclonal antibodies
Adoptive T cell transfer

Active Immunotherapy

Induction, enhancement or suppression of the immune system
Relies on the immune system to function

- Non-specific
  - Cytokines
  - Immune-modulating Abs
  - Tumour cell/lysate immunotherapy
- Antigen-specific

Adjuvants

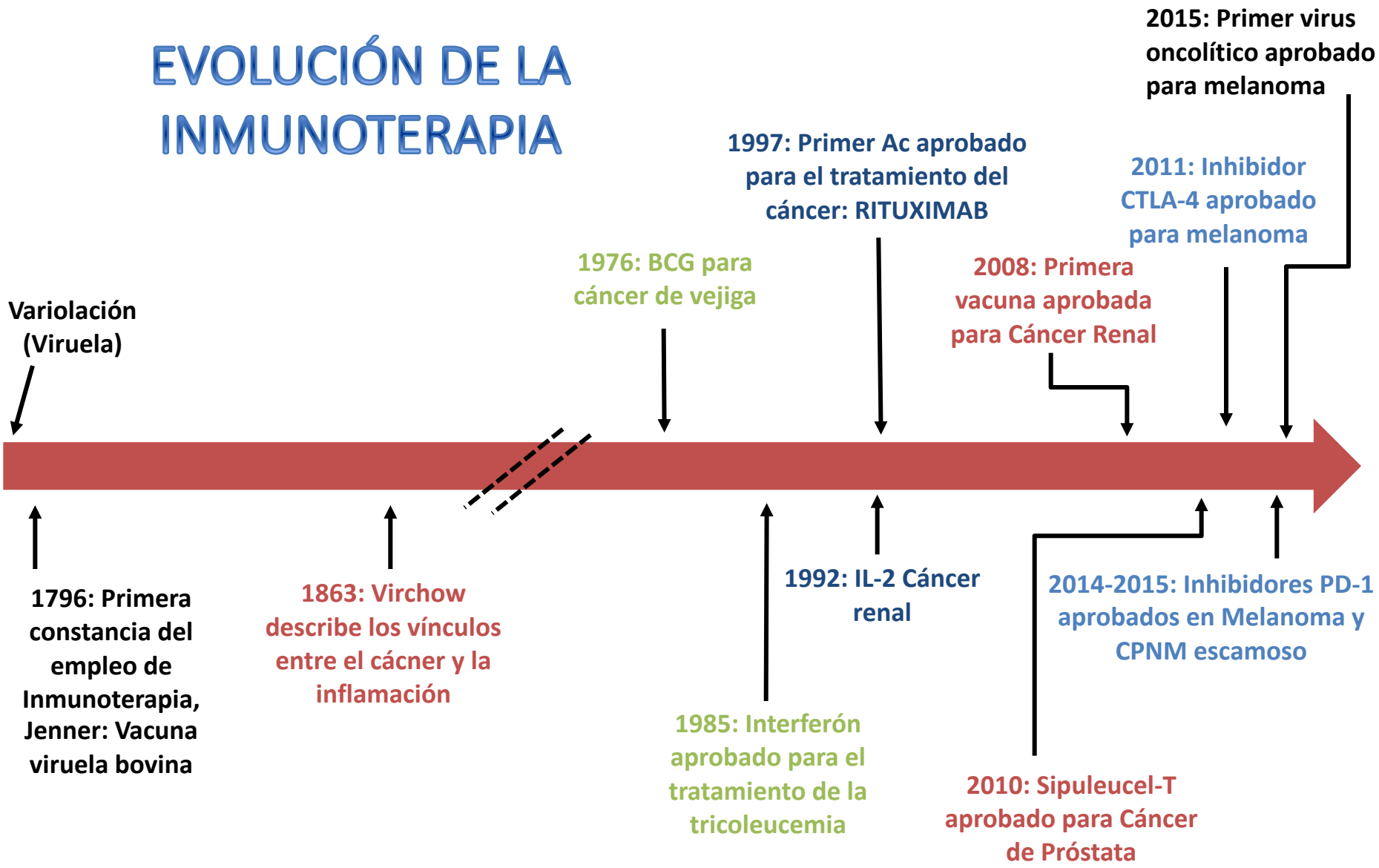
Vaccines

Cytokines

Immune modulation

Immunomodulator antibodies

EVOLUCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

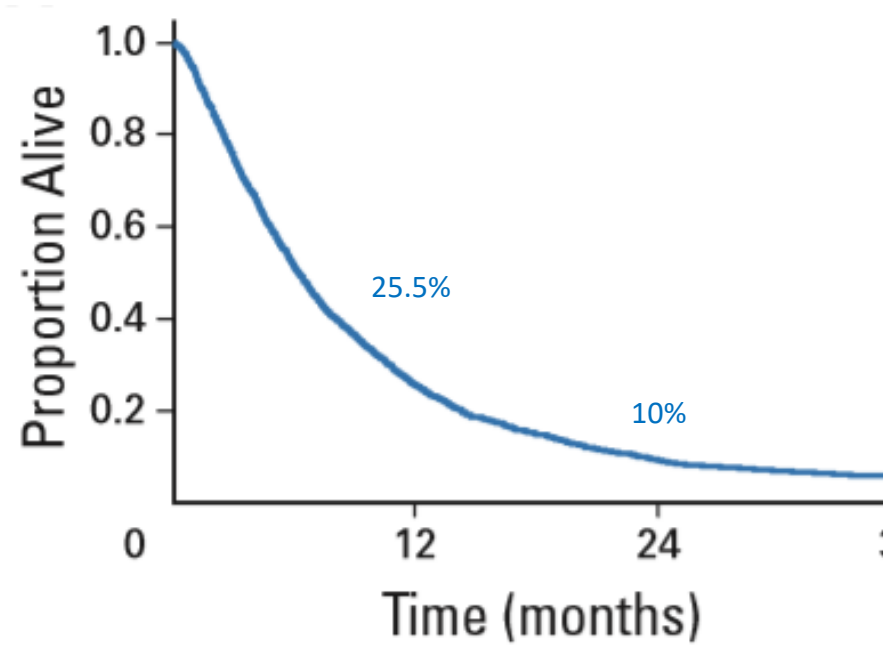


Elert E. Nature. 2013;504:S2-S3.

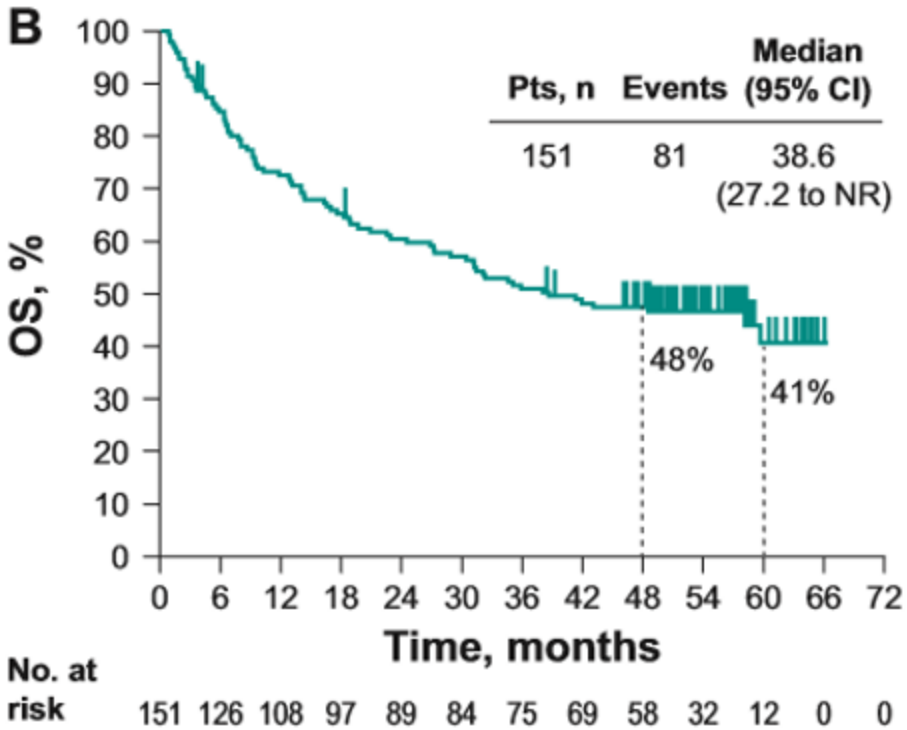
Bloqueo de la vía de control inmune: CHECKPOINT

- Checkpoint moléculas de superficie de la célula conocidas como proteínas de control inmune
  - Sistemas de receptor/ligando en las células inmunes.
  - Modulan la respuesta inmune, previenen la autoinmunidad y minimizan el daño al tejido sano durante la respuesta inmune
  - Interfiriendo en estos sistemas de receptor/ligando se restaura la inmunidad antitumoral
- Antígeno del Linfocito T citotóxico (CTLA-4)
- Programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1)

Antes y después de inmunoterapia



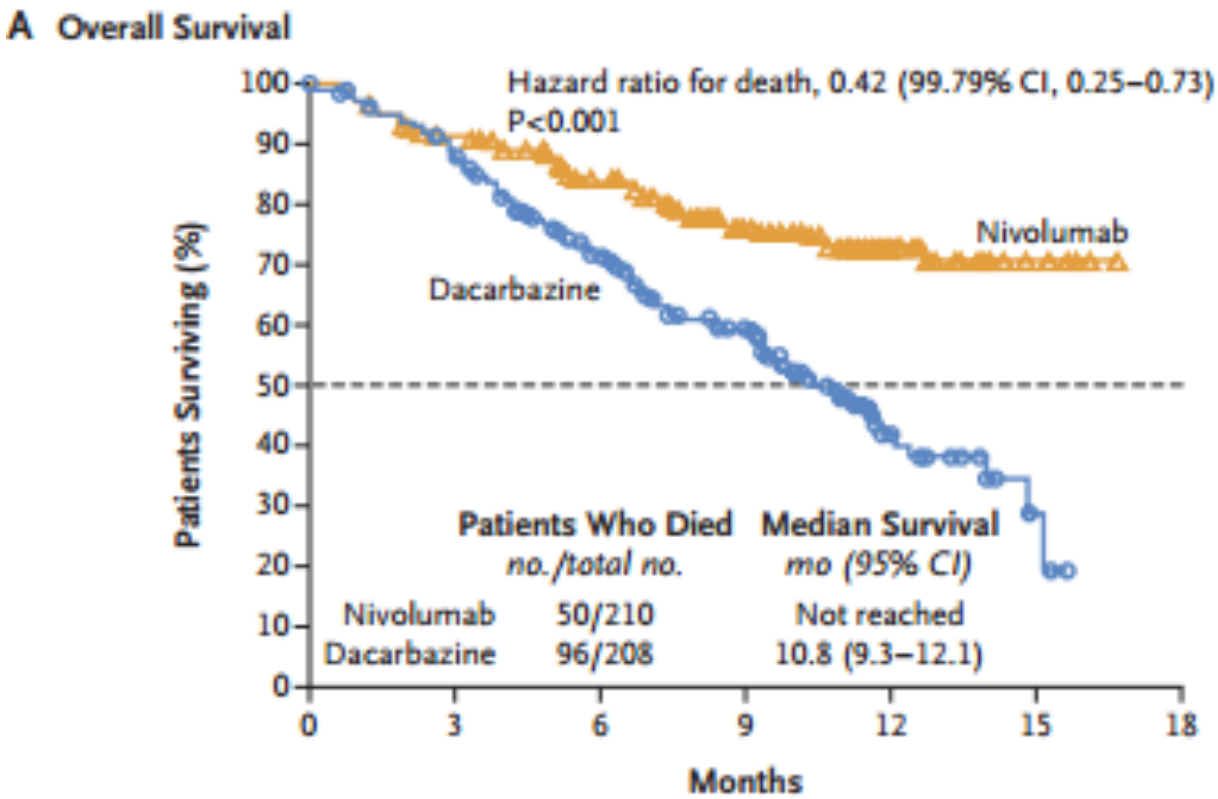
Median Survival time 6.2 months



Korn EL J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):527-34.

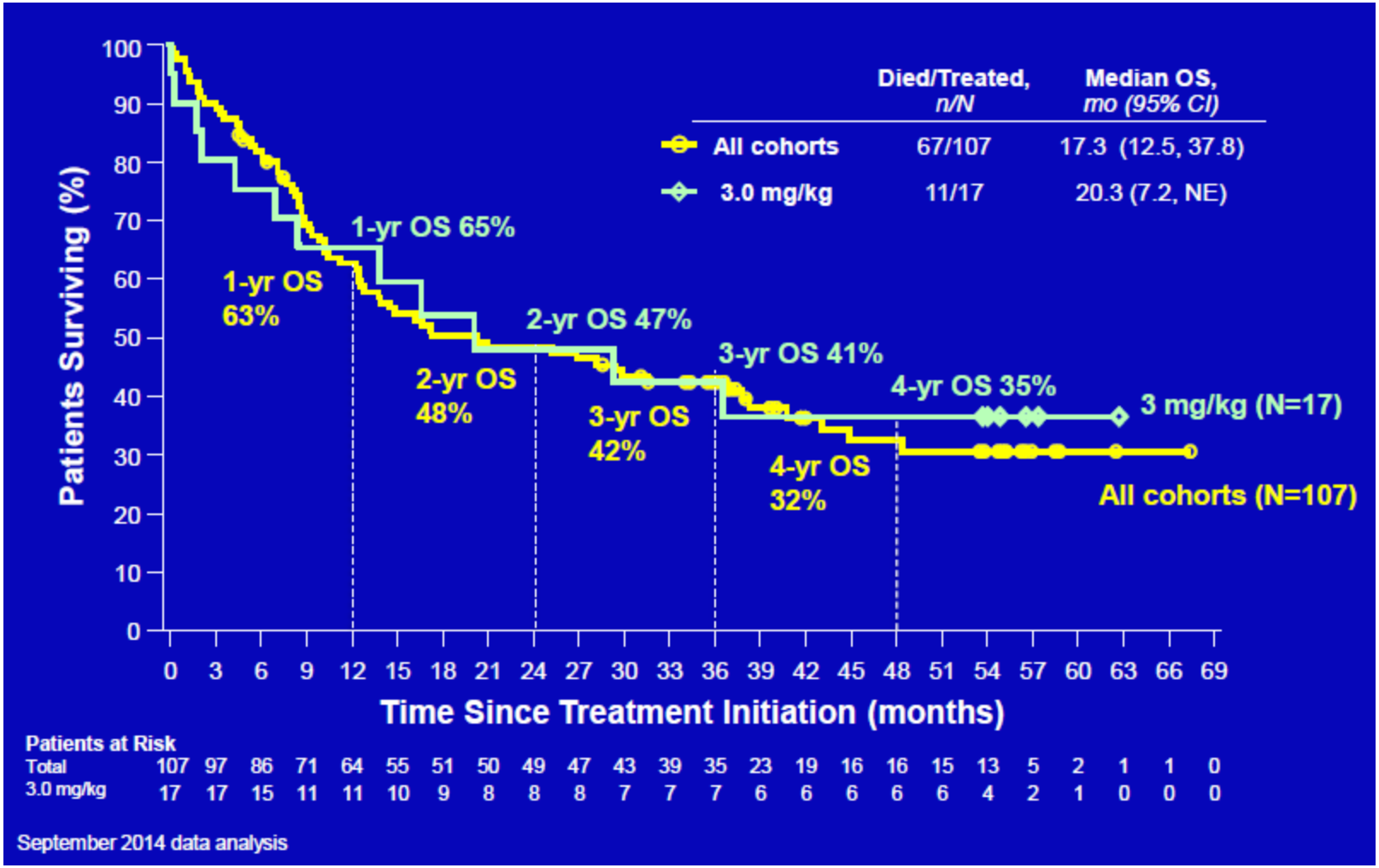
Hamid O, presented at ASCO 2018; abstract 9516

Anti PD-1 frente a quimioterapia



No. at Risk							
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

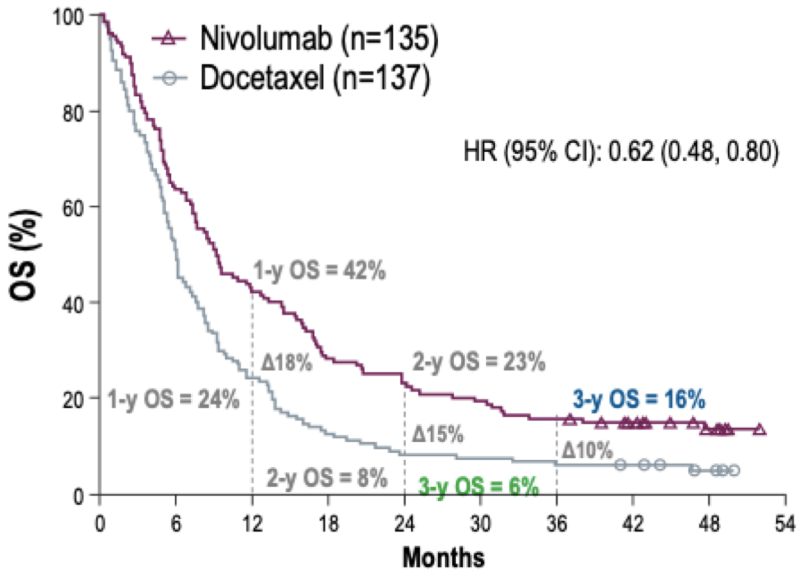
Supervivencia a largo plazo anti PD-1



Hodi, S. SMR 2014

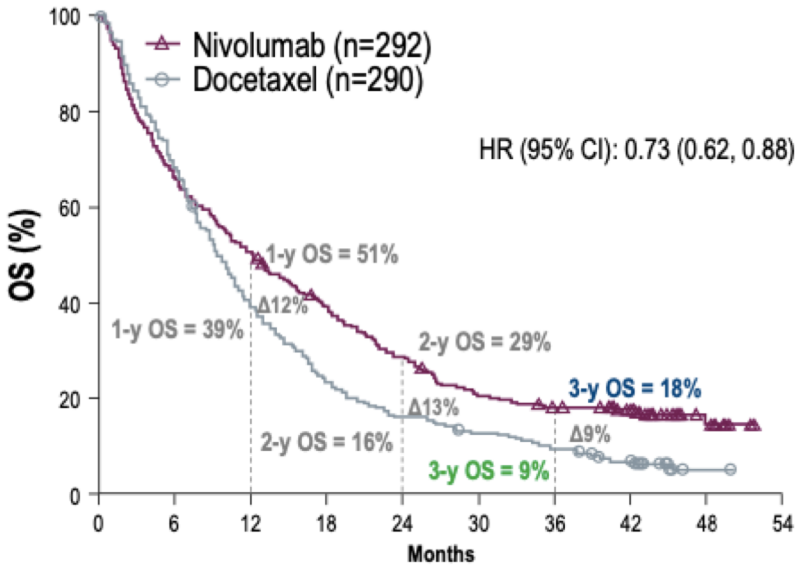
PHASE III STUDIES OF NIVOLUMAB IN PREVIOUSLY TREATED NSCLC OS (3 YEARS' MINIMUM FOLLOW-UP)

CheckMate 017 (SQ NSCLC)



No. of patients at risk										
Nivolumab	135	86	57	38	31	26	21	16	8	0
Docetaxel	137	69	33	17	11	10	8	7	3	0

CheckMate 057 (non-SQ NSCLC)

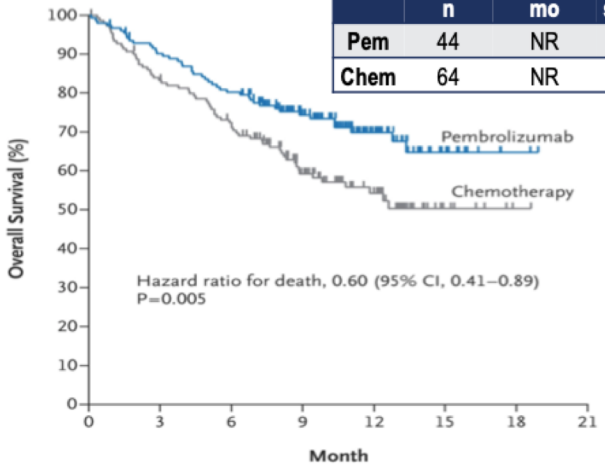


No. of patients at risk										
Nivolumab	292	194	148	112	82	58	49	39	7	0
Docetaxel	290	195	112	67	46	35	26	16	1	0

KEYNOTE-024: UPDATED OVERALL SURVIVAL

Overall survival[1]

	Events, n	Median, mo	6 mo survival, %	12 mo survival, %
Pem	44	NR	80	70
Chem	64	NR	72	54



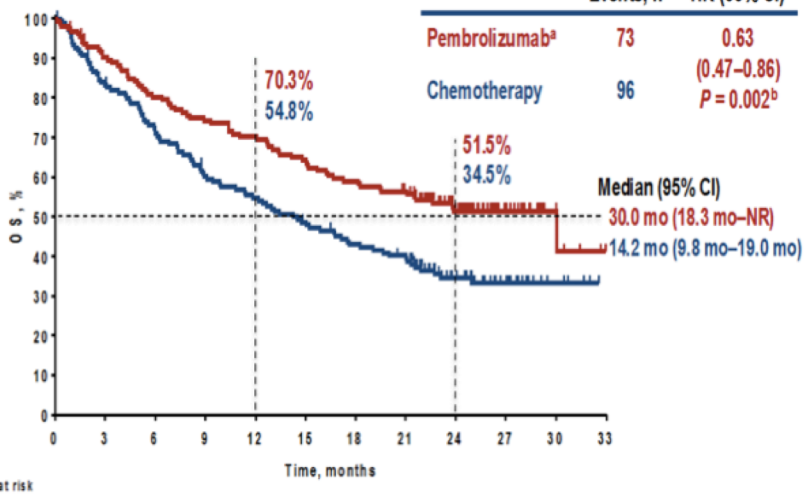
No. at Risk

Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

DMC recommended stopping the trial because of superior efficacy observed with pembrolizumab

Overall survival: Updated analysis[2]

	Events, n	HR (95% CI)
Pembrolizumab[a]	73	0.63 (0.47–0.86) $P = 0.002^b$
Chemotherapy	96	

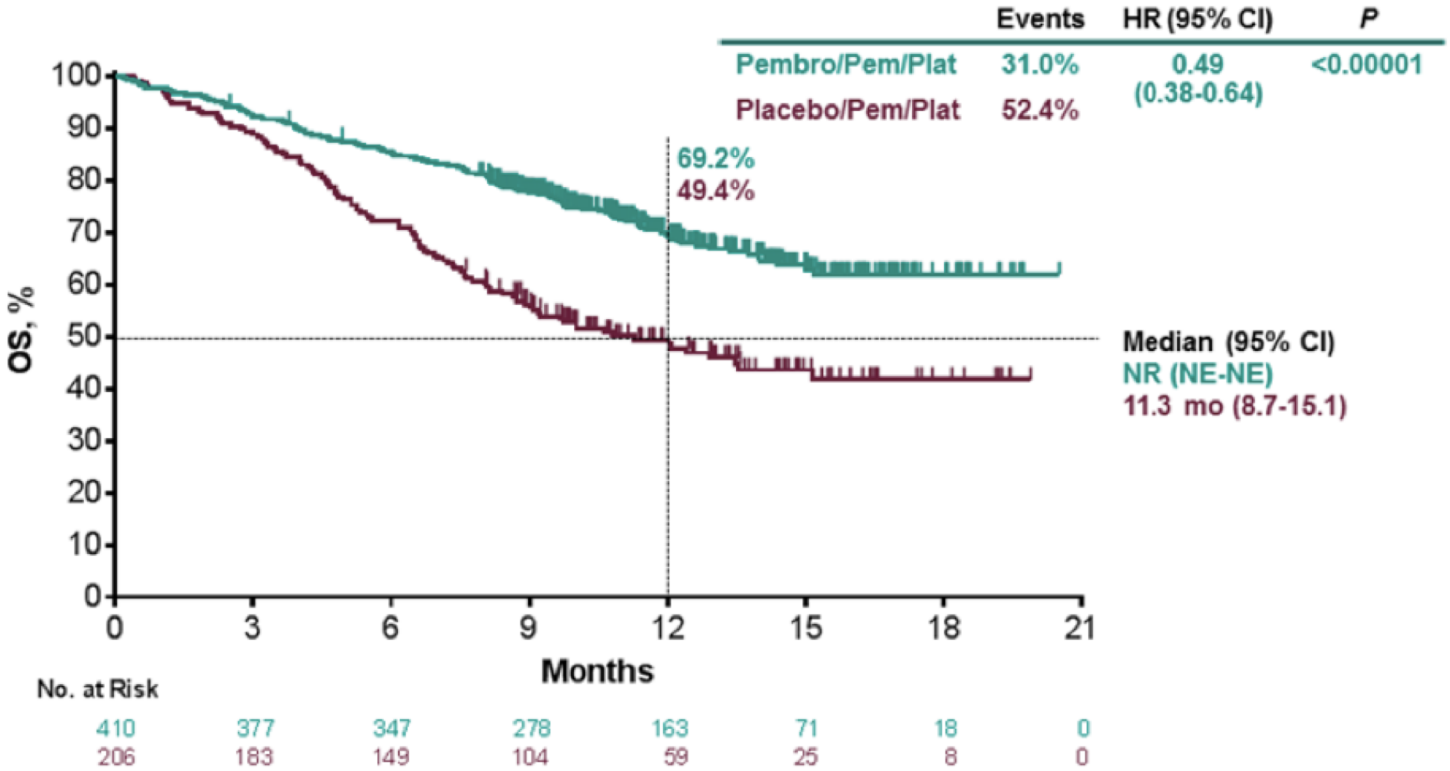


No. at risk

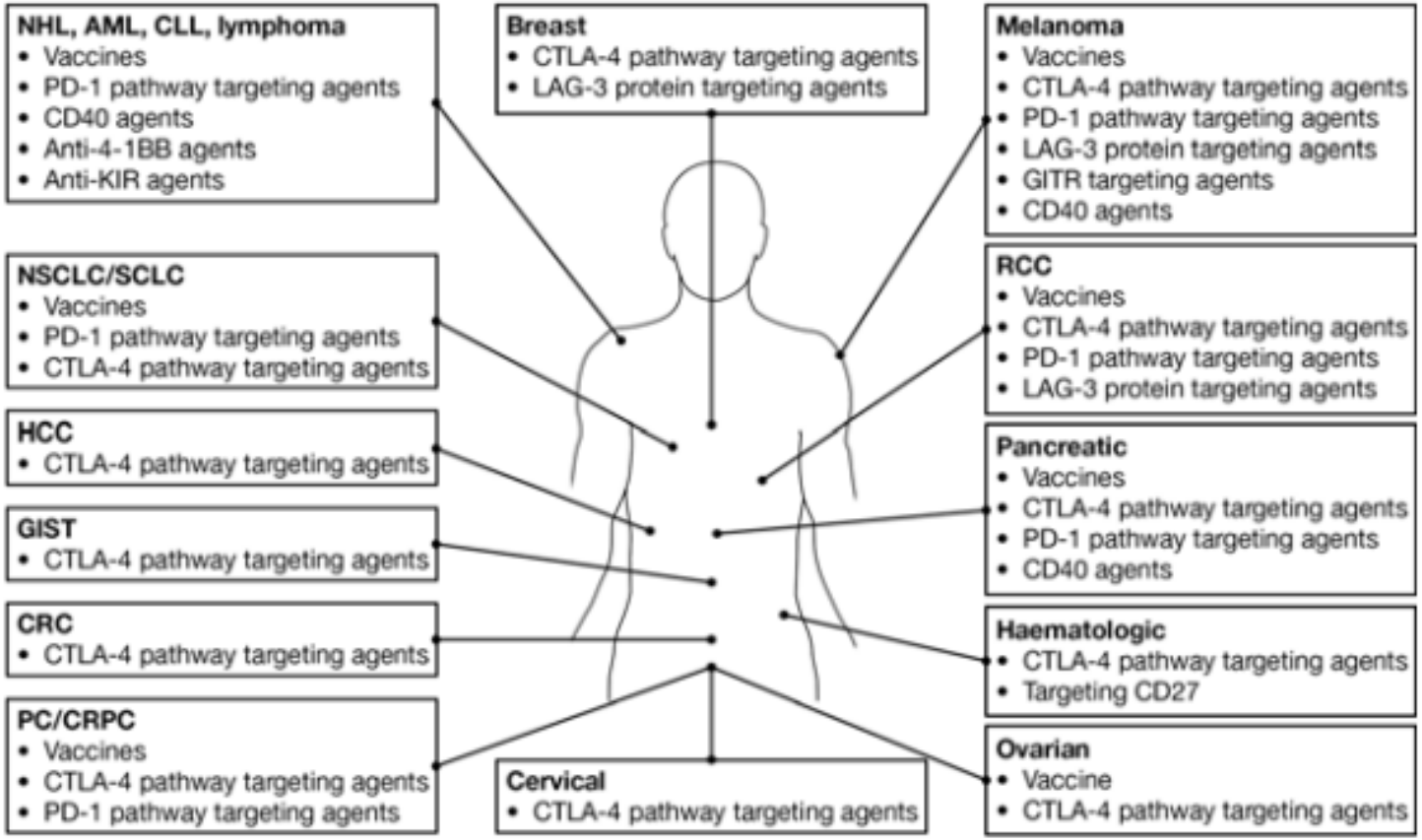
Pembro	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
Chemo	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

1. From N Engl J Med, Reck M, *et al*. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer, 375:1823–33. Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society; 2. Reck M, *et al*. J Clin Oncol 37(7), 2019:537–46. Reprinted with permission. © 2019.American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

KEYNOTE-189: OVERALL SURVIVAL, ITT

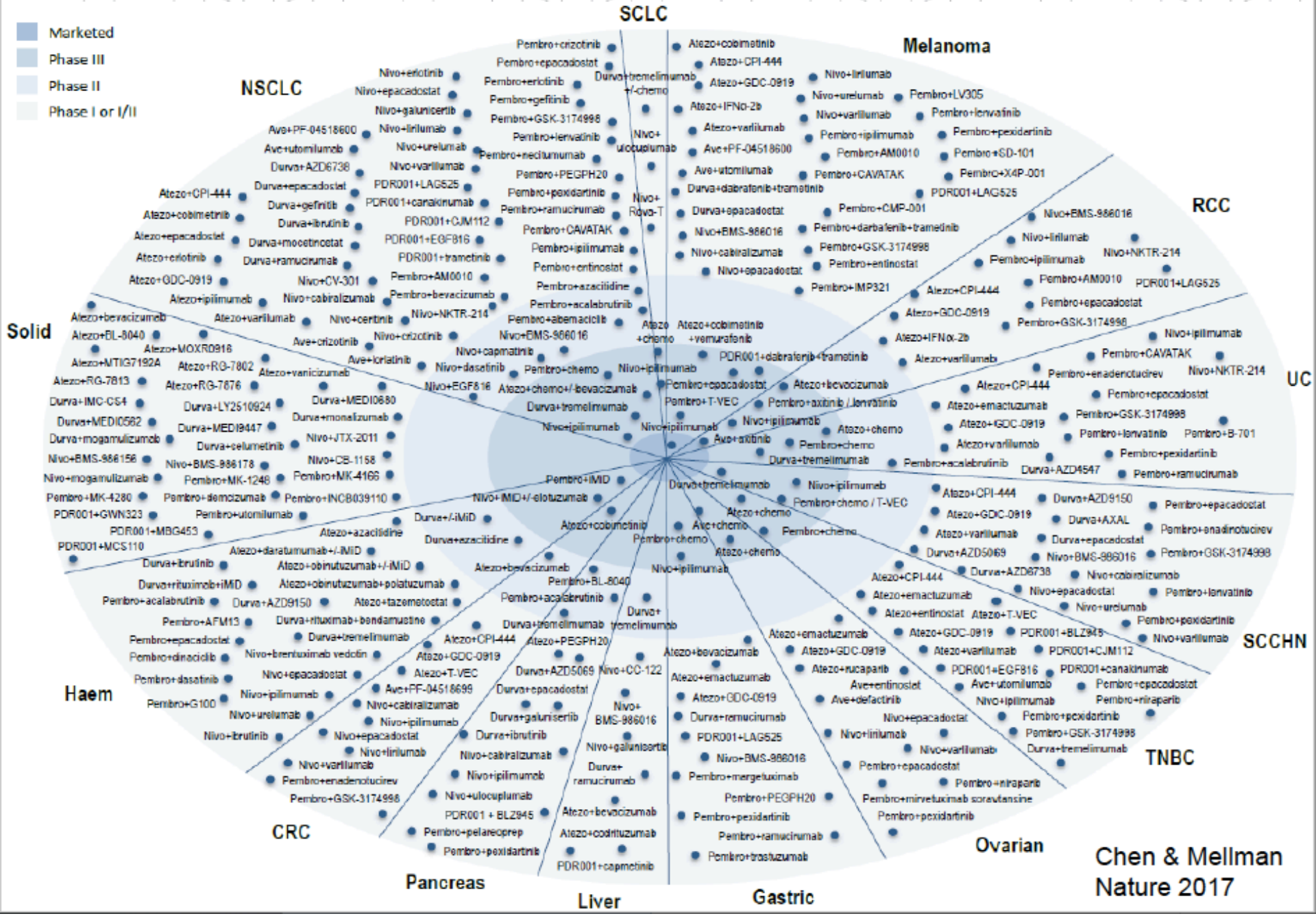


Inmunoterapia en diferentes tumores



Ascierto and Marincola Journal of Translational Medicine 2014, 12:141

Cancer immunotherapy-based combination studies underway in 2016



¿Qué nos hemos encontrado con la inmunoterapia moderna?

- Nuevo mecanismo de acción y cambio de paradigma en el tratamiento:

"El tratamiento deja de dirigirse al tumor, para dirigirse a potenciar los recursos del sistema inmunológico del paciente"

- Efecto muy importante en la supervivencia a largo plazo
- Baja toxicidad con manejo específico
- La eficacia se puede mantener en el tiempo por la MEMORIA INMUNOLOGICA

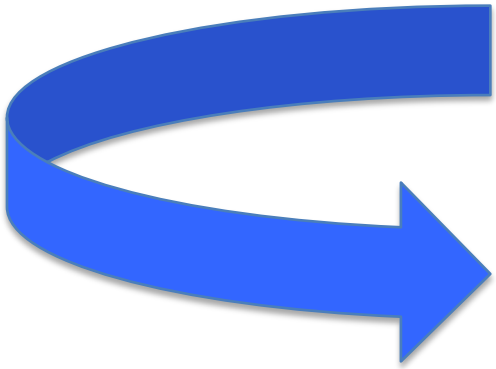
Inmuno-Oncología, nuevos retos…

- Manejo del paciente
- Nuevas toxicidades
- La imagen tiene un papel importante en la evaluación de pacientes y debe avanzar en paralelo con los avances de desarrollo clínico y drogas

RESPUESTA…

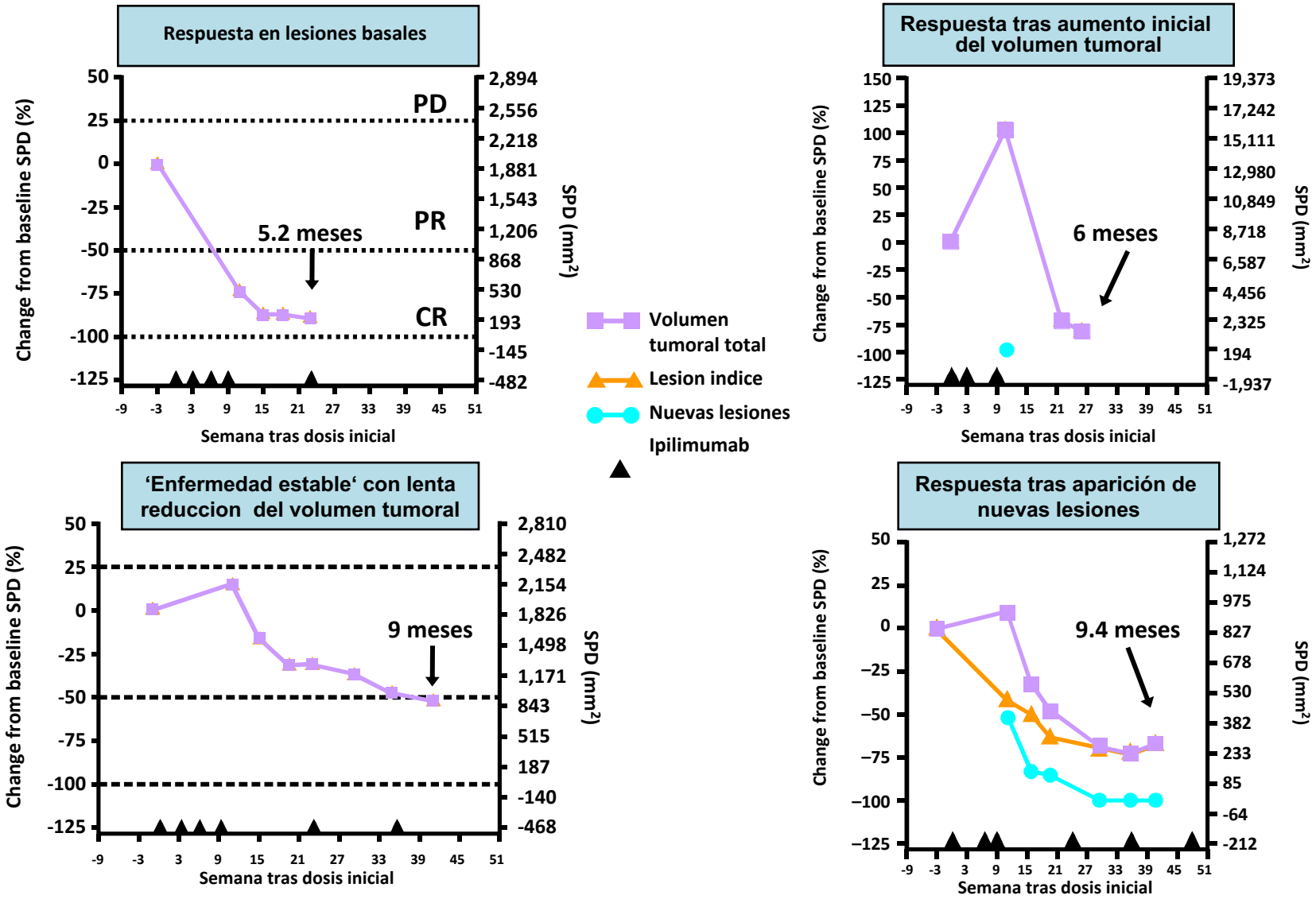
La Inmunoterapia tiene un patrón de respuesta diferente a la QT

- Respuestas más tardías
- Estabilizaciones pronlongadas
- Pseudoprogresiones
- Progresiones clínicamente no significativas



- EXISTEN LIMITACIONES DOCUMENTADAS EN LOS DISTINTOS EC POR LA DIFERENCIA DE PATRON DE RESPUESTA CON CITOTÓXICOS
- LA NO CORRECTA EVALUACION PIEDE LLEVAR A ABANDONO PRECOZ DE TERAPIA UTIL

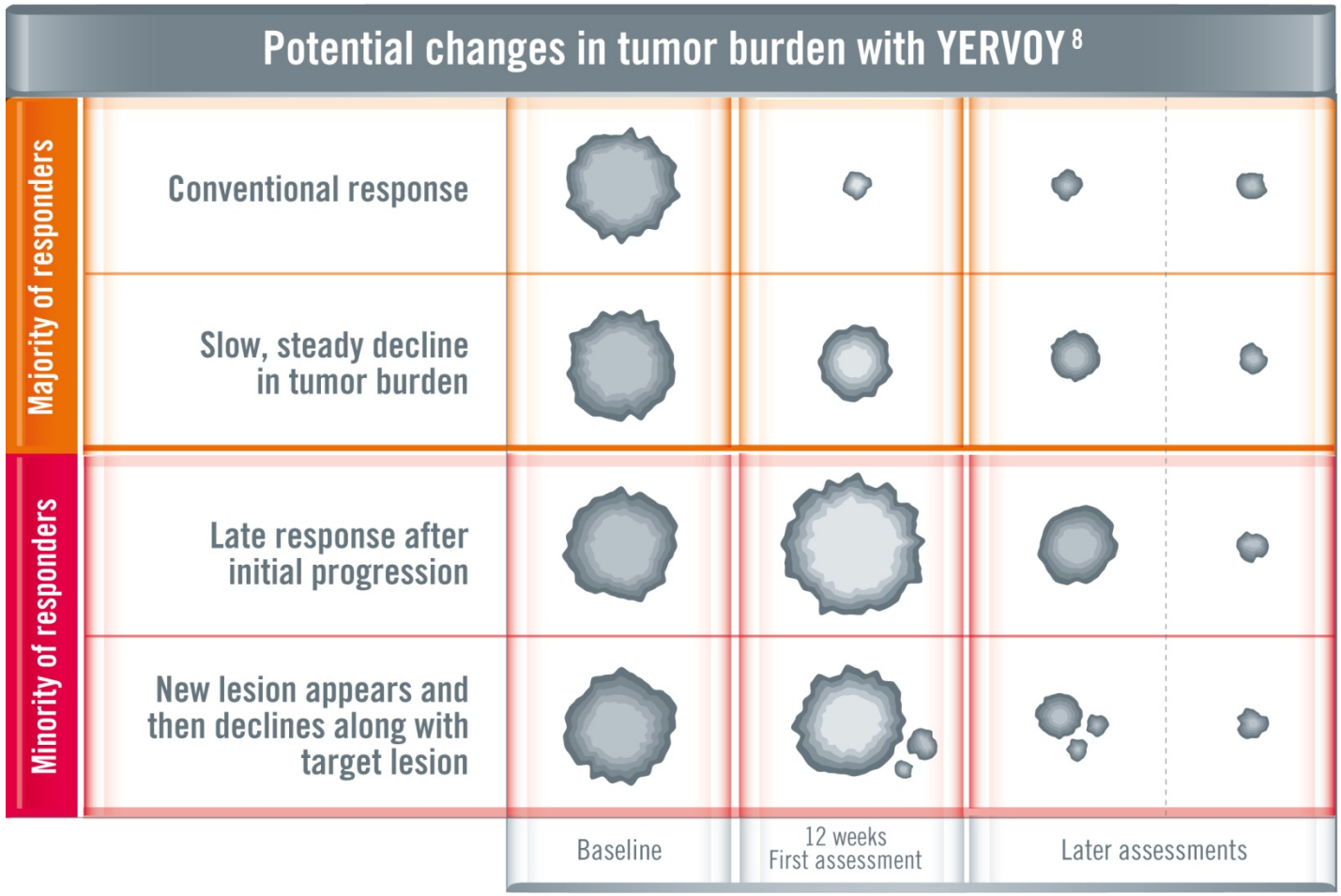
Patrones respuesta Ipilimumab



SPD = Sum of the Product of the perpendicular Diameters (a measure of tumor volume)

Wolchok J, et al. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412–7420

Patrón de respuestas a Ipilimumab



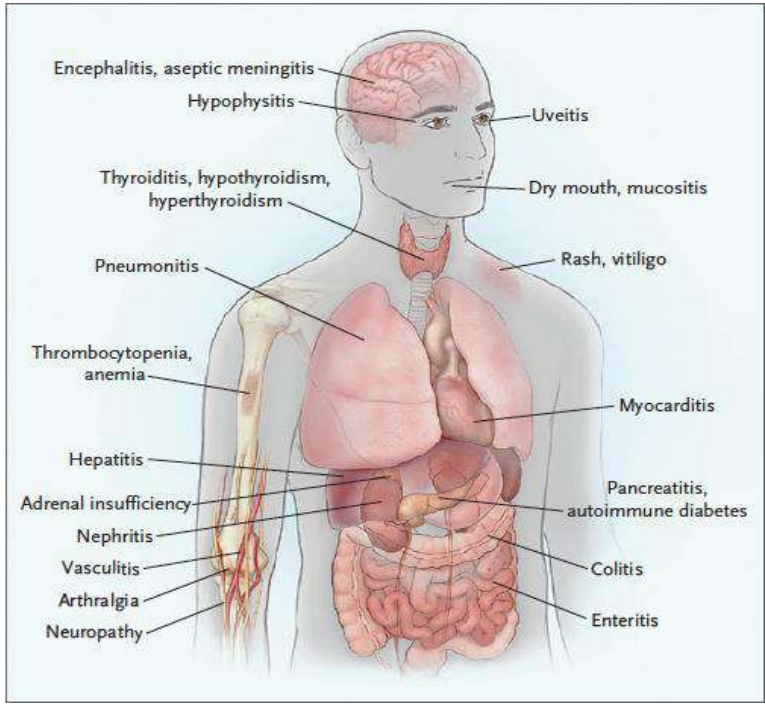
RECIST v1.1 vs Immune-Related Response Criteria

Category	RECIST v1.1	irRC
Measurement of tumor burden	• Unidimensional (longest diameter)	• Bidimensional (longest diameter x longest perpendicular diameter)
Target lesions	• Maximum, 5	• Maximum, 15 index lesions
New lesion	• Results in progressive disease at first appearance	• Up to 10 new visceral lesions and 5 cutaneous lesions may be added to the sum of the product of diameters at any time point
Complete response (CR)	• Disappearance of all target and non-target lesions • Nodes must regress to <10 mm short axis • No new lesions • Confirmation required	
Partial response (PR)	• ≥30% decrease in tumor burden compared with baseline • Confirmation required	• ≥50% decrease in tumor burden compared with baseline[a] • Confirmation required
Progressive disease (PD)	• ≥20% + 5 mm absolute increase in tumor burden compared with nadir • Appearance of new lesions or progression of non-target lesions	• ≥25% increase in tumor burden compared with baseline, nadir, or "reset" baseline[a] • New lesions added to tumor burden • Confirmation required
Stable disease (SD)	• Neither PR nor PD	

[a]If an increase in tumor burden is observed at the first scheduled assessment, baseline is reset to the value observed at the first assessment.

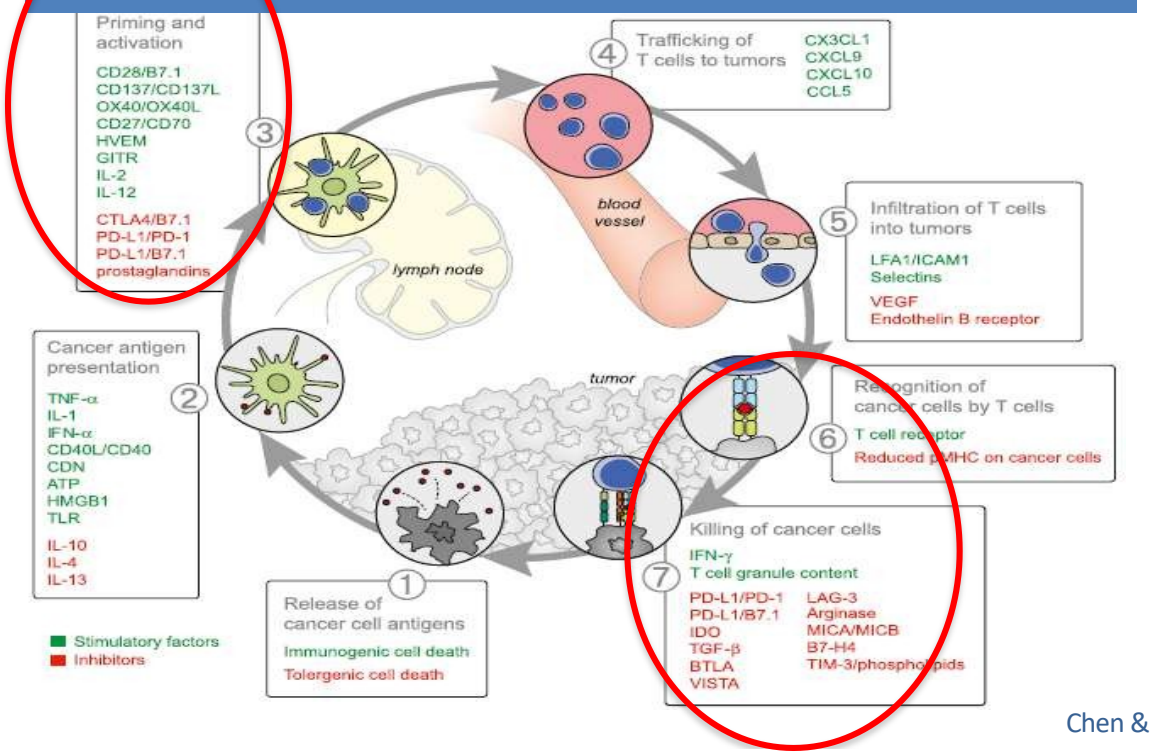
Peculiaridades

- Es una toxicidad diferente a la quimioterapia
- Puede afectar a cualquier órgano
- Es impredecible tanto en el momento de la aparición como en los pacientes que la presentan
- Sabemos cada vez más de su mecanismo de acción
- Dependiente del fármaco utilizado



¿Por qué aparece?

CITOKINAS, MOLÉCULAS MODULADORAS… DIANAS



Chen & Mellman. Immunity. Jul 2013

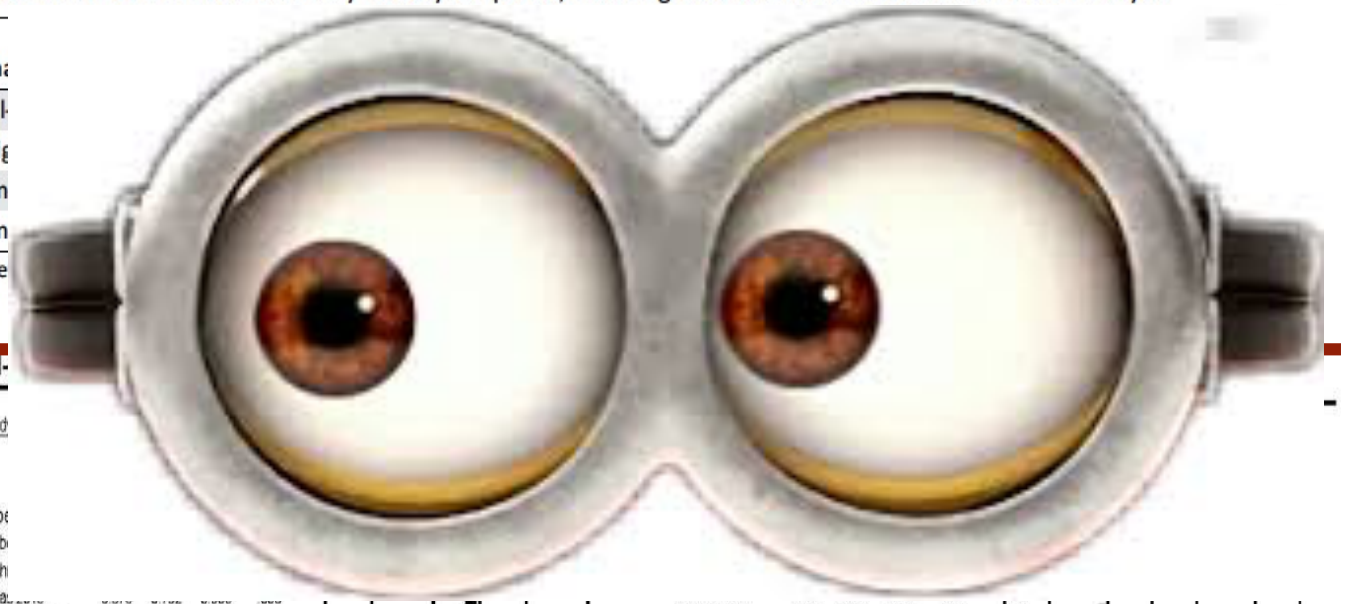
¿Qué sabemos ?

- Mediada por Linfocitos T y citoquinas liberadas por ellos:
  - Infiltrados en biopsias
  - Respuesta a corticoides
  - Respuestas a anti TNF
- No influenciado por otras poblaciones inmunes en la iniciación, pero quizás sí en las consecuencias
- Variables entre personas, independiente de tumor
- Sobredimensionado (analíticas)
- Perfil cronológico, aunque no siempre
- Relacionado con la respuesta

Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis

Tomohiro F. Nishijima,[a] Shlomit S. Shachar,[b] Kirsten A. Nyrop,[a] Hyman B. Muss[a]

Table 2. Incidence and RR of summary toxicity endpoints, including 95% CI and number of trials in each analysis



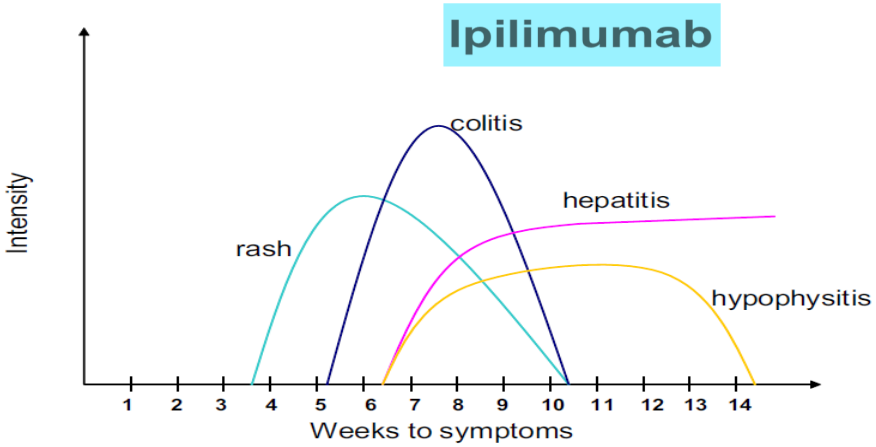
Model	Study				
Random	Borghaei 2015	0.787	0.721	0.860	.000
	Herbst 2016	0.796	0.737	0.860	.000
	Fehrenbacher 2016	0.759	0.666	0.865	.000
	Random	0.818	0.759	0.883	.000

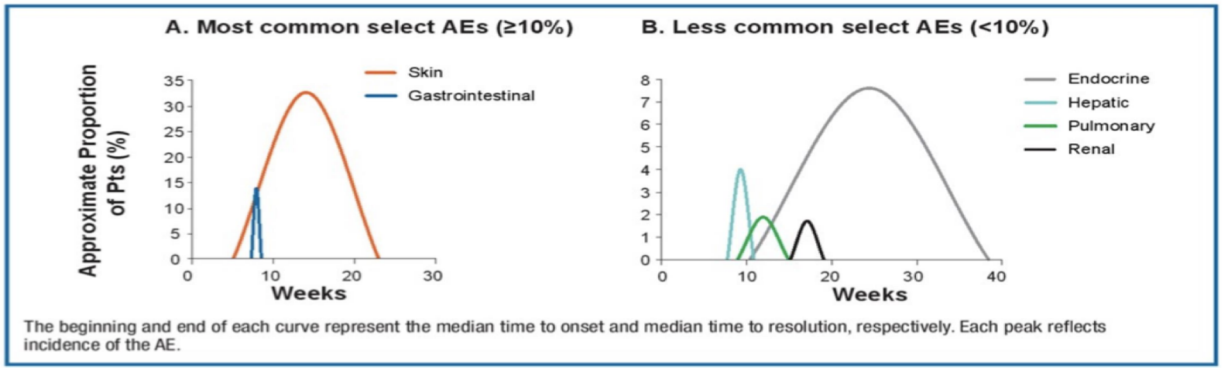
Model	Study				
Random	Ribas 2015	0.468	0.322	0.680	.000
	Borghaei 2015	0.195	0.136	0.278	.000
	Herbst 2016	0.401	0.313	0.513	.000
	Fehrenbacher 2016	0.293	0.176	0.486	.000
	Random	0.315	0.221	0.450	.000

The Oncologist 2017;22:470–479

CRONOLOGÍA

- Aparición en cualquier momento
- Inicio desde primeras semanas o en meses
- Toxicidad dérmica parece ser la mas precoz
- NO parece tener un carácter acumulativo
- Se desconocen los EA a largo plazo, aunque hay descritos hasta un año después de la finalización.

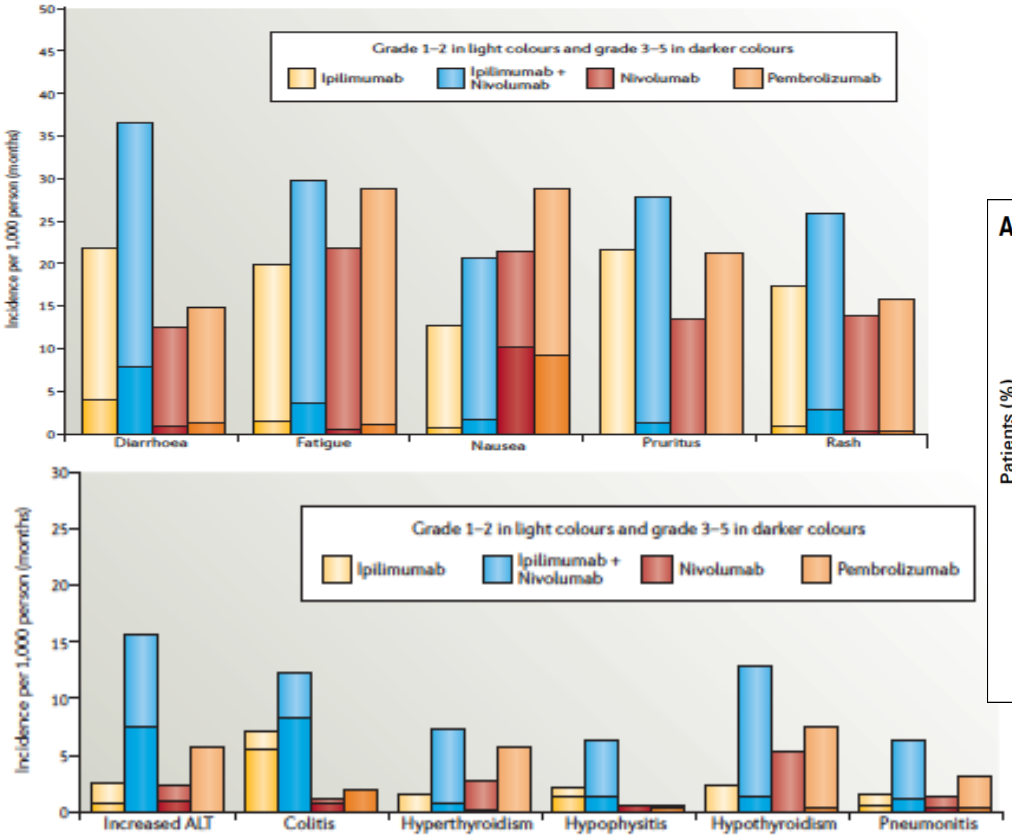


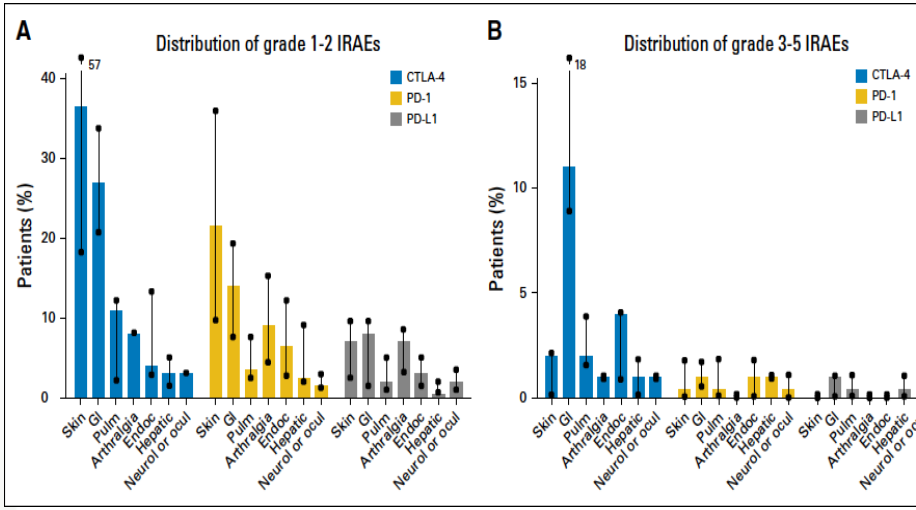


Weber, J. J Clin Oncol 30 (21), 2012: 2691-97

J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9018)

Perfil diferente





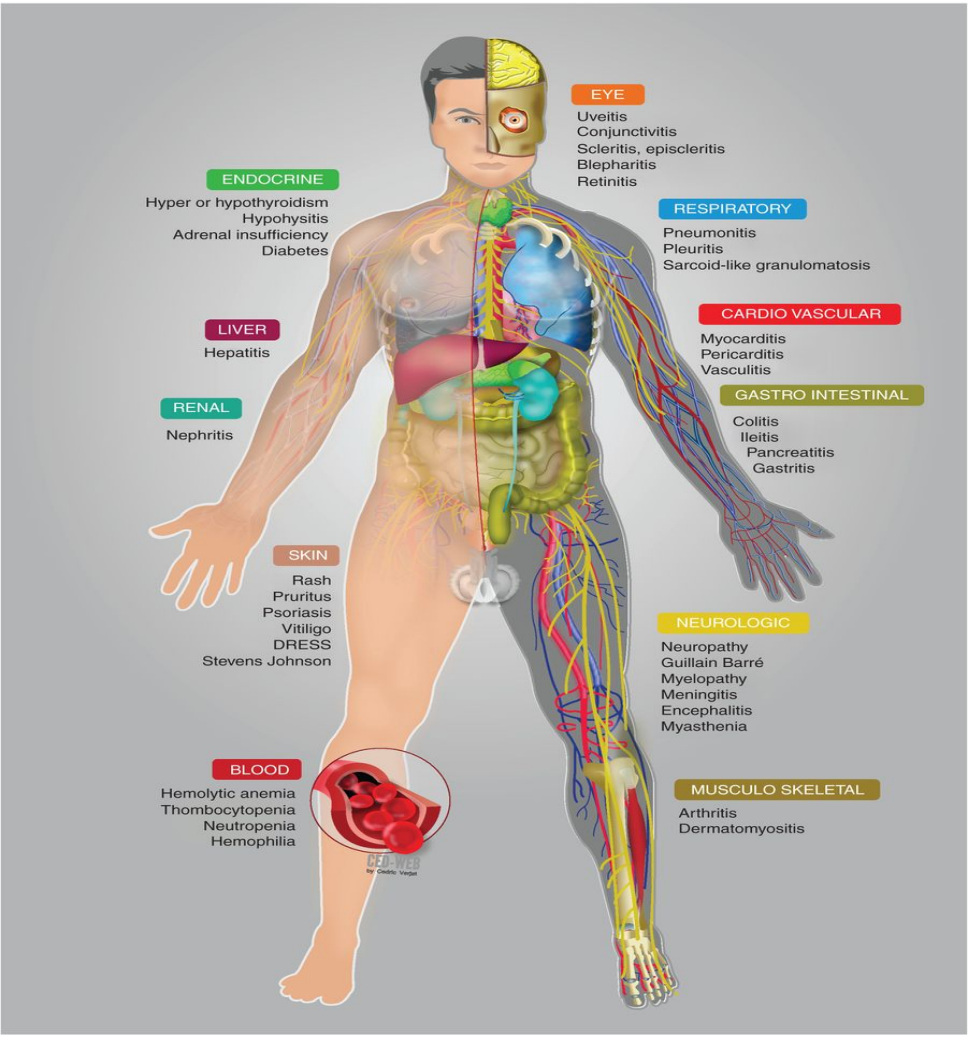
Champait S et al, Ann Oncol 2016

GENERALIDADES

- Las toxicidades más frecuentes comunicadas son:
  - Astenia/Fatiga 37%
  - Toxicidad cutánea 34%
  - Pirexia/reacción infusional
  - Diarrea/colitis
  - Endocrinopatía 2-10%
  - Hepatotoxicidad 5%
  - Neumonitis < 10%
- Toxicidades infrecuentes:
  - S neurológicos
  - Toxicidad ocular
  - Toxicidad renal
  - Toxicidad pancreática

NORMAS GENERALES

- Debe ser diagnosticada ***lo antes posible***
- La ***información previa*** al inicio del tratamiento a la familia y al paciente es fundamental
- ***Cualquier órgano*** puede ser objeto de toxicidad
- La piedra angular del tratamiento a partir del grado 2 son los ***CORTICOIDES*** que deben instaurarse ***precozmente***



Annals of Oncology

Espectro de toxicidad del bloqueo de los inmune checkpoint

S. Champiat et al. Ann Oncol 2016;27:559-574

VOLUME 36 · NUMBER 17 · JUNE 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ASCO SPECIAL ARTICLE

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino,

- **SISTEMA GASTROINTESTINAL[1]**
  - **Signos y síntomas como:**
    - Diarrea
    - Dolor abdominal
    - Sangre o mucosa en las heces
    - Perforación intestinal
    - Signos peritoneales
    - Íleo
- **PIEL[1]**
  - **Síntomas como:**
    - Prurito
    - Erupción cutánea
- **SISTEMA NEUROLÓGICO[1]**
  - **Síntomas como:**
    - Debilidad unilateral o bilateral
    - Alteraciones sensoriales
    - Parestesia

- **SISTEMA ENDOCRINO[1]**
  - **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
- **HÍGADO[1]**
  - **Signos como:**
    - Resultados anómalos en las
    - pruebas funcionales hepáticas (ej., AST, ALT
    - o bilirrubina total elevadas)
- **OTRAS REACCIONES ADVERSAS[1]**
  - **Incluidas las manifestaciones oculares**

CUALQUIER EFECTO ADVERSO NO EXPLICADO DEBE CONSIDERARSE POTENCIALMENTE INMUNO-RELACIONADO

La toxicidad es reversible y controlable con inmunosupresores.

Es imprescindible una buena comunicación médico-paciente-enfermería.

Imprescindible instruir a los pacientes.

Champait S et al, Ann Oncol 2016

TOXICIDAD AGENTES ANTI CTLA-4: Generalidades

- Efectos adversos inmunológicos **hasta 65%** de los pacientes, la mayoría grado leve o moderado con mortalidad <1%
- Órganos diana con patrón temporal:
    - **PIEL**: Tras 2-3 primeras semanas de tratamiento
    - **GI y HEPATICO**: 6-7 semanas de tratamiento
    - **ENDOCRINOPATÍAS:** a las 9 semanas
- El 90% se resuelven en un periodo de tiempo < 3 meses con excepción de endocrinopatías que pueden ser definitivas
- **MANEJO COMÚN**
  - **LEVES**: tratamiento sintomático
  - **LEVES PERSISTENTES O MODERADOS**: Corticoides dosis bajas y salta dosis
  - **GRAVES**: corticoides dosis altas u otros inmunosupresores y fin de tratamiento

1. *Weber JS et al. Management of inmune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012*

MANEJO DE LA TOXICIDAD

Leve	Tratamiento sintomático
Leve persistente ó moderado	Corticoide oral 1 mg/kg Omitir siguiente dosis de Ipilimumab
Deterioro clínico Síntomas graves Moderada persistente	Corticoide intravenoso dosis altas 2 mg/kg con reducción en un mes si mejoría Inmunosupresor si no respuesta en 7 días Finalizar Ipilimumab

La educación del paciente es crítica para el manejo de la toxicidad

Diagnostico precoz y manejo adecuado son las claves para minimizar los efectos adversos severos o amenazantes para la vida

Es critico educar a los pacientes en

- Comunicar de forma inmediata cualquier efecto adverso inmuno-relaccionado
- No autotratarse y consultar inmediatamente cualquier sintomatología con el medico

ALGORITMO GENERAL

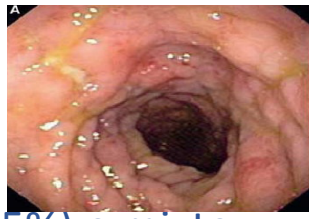
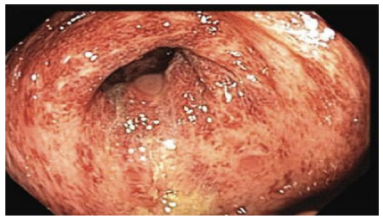
Grado CTCAE	Recomendación
1	– Tratamiento de soporte – Monitorización estricta de los síntomas – Descartar procesos infecciosos – Educación del paciente
2	Añadir a las recomendaciones del grado 1: – Suspender la inmunoterapia hasta que la toxicidad sea de grado 1 o menor – Valorar corticoides orales si los síntomas persisten mas de 5 días
3	Añadir a las recomendaciones del grado 1: – Corticoides intravenosos (1-2mg/Kg de metilprednisolona) – Si no se resuelven en 48 horas valorar la adición de otro inmunosupresor (infliximab) – Cosiderar la realización de pruebas específicas (colonoscopia) – Consultar expertos o especialistas de otras áreas – Sospechar y tratar infección – Suspender inmunoterapia, reiniciar si toxicidad revierte a grado 1 o menor – Corticoides deben mantenerse entre 3-6 semanas
4	Como el grado 3 pero con suspensión definitiva del tratamiento de inmunoterapia

- El beneficio del tratamiento con corticoides en 2-3 días
- Si no se aprecia mejoría tras 3 días de corticoides iv, considerar el empleo de inmunosupresores:
  - Infliximab (5mg/kg) Anti TNF-α
  - Inmunoglobulinas iv
  - Ciclofosfamida/ Melfalan
  - Plasmaféresis

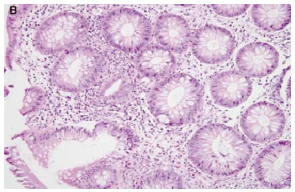
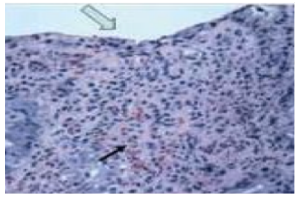
Manejo órgano-específico

DIARREA

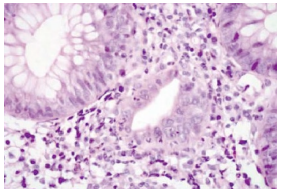
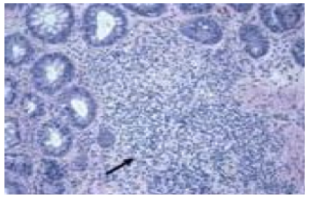
- G3-4 en 7% de los ptes con Ipilimumab, 2% en Ac antiPD1
- Colitis en 5% ptes con Ipi (Dosis-dependiente), 1.5% en Ac antiPD1
- Se afecta más frecuentemente colon descendente
- Colonoscopia: Úlceras mucosas severas
- Aparece aprox a las 6 sem de inicio

- Histología: Infiltrado neutrofílico (46%), linfocítico (15%) o mixto

Colitis activa con destrucción de criptas

Infiltrado neutrofílicos en el epitelio de las criptas

- Clínica: Diarrea, dolor abdominal, rectorragia
- Solicitar COLONOSCOPIA para evaluar ulceración y necesidad de tto inmunosupresor (RIESGO DE PERFORACIÓN)

DIARREA

Grado	Recomendaciones
1 GRADO 1 < 4 episodios/día	Antidiarréicos, hidratación oral y suplementos de electrolitos Loperamida
2 GRADO 2 4-6 episodios/día, presentación nocturna	Suspender tto Budesonida con loperamida > 5 días Corticoides orales (0.5-1mg/kg de prednisolona o eq) Reiniciar cuando la toxicidad sea G1 o menor
3-4 G3 >7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa G 4 Deshidratación severa con repercusión hemodinámica.	Dosis altas de corticoides iv (1-2mg/kg metilprednisolona o eq) No mejoría en 48 horas considerar inmunosupresores (Infliximab) durante 2 semanas CORTICOIDES E INFLIXIMAB contraindicados si se sospecha perforación

TOXICIDAD CUTANEA

- Toxicidad más frecuente ,aparece precozmente (3-4 sem):
  - 50% ipilimumab (rash y/o prurito) G3-4 2%
  - 30-40% antiPD1
- TOXICIDAD PRECOZ: Prurito, eritema, rash maculopapular, S de Sweet (Infiltración neutrofílica)
- TOXICIDAD LATENTE: Vitiligo
- Rash frecuente en anti PD-1 (nivolumab > pembrolizumab)

Grado	Recomendaciones
1-2	Cremas emolientes, cremas con corticoides (1% hidrocortisona) y antihistamínicos tópicos u orales
3-4 S. Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica	Valoración por dermatólogos Corticoides iv a dosis altas

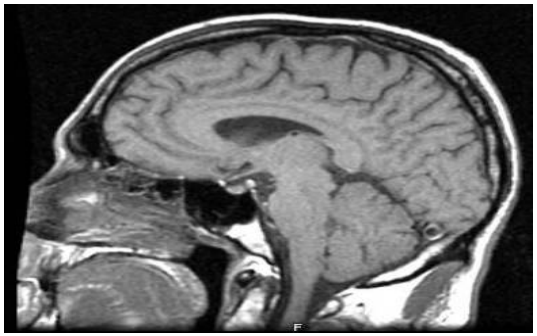
TOXICIDAD HEPÁTICA

- 3-9% de los ptes con Ipilimumab y 4-10% en anti PD1.
- Grado 3-4 en aprox 1%.
- La biopsia detecta inflamación hepática con degeneración balónica e infiltrados linfocitarios difusos.
- Inmunohistoquímica muestra células CD4+ en regiones periportales y CD8+ en lóbulos hepáticos.
- Descartar otras causas: virus

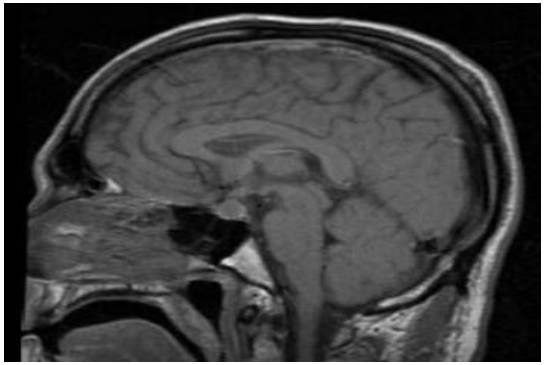
Grado	Recomendaciones
1 AST/ALT < 3x Br >1.5x	Monitorización transaminasas y br
2 AST/ALT > 3 y < 5x Br >1.5 y < 3x	G2 > 5-7 días Biopsia hepática y dosis intermedias de corticoides
3-4 AST/ALT > 5 y < 20x Br >3x	Dosis altas de corticoides Si no mejoría en 48 horas inmunosupresión con Mycophenolate Mofetil (CellCept®). Algunos casos descritos de mejoría fallo hepático con Globulina antitimocítica.

TOXICIDAD ENDOCRINA

- G1 puede subestimarse, es asintomática
- Ipilimumab: toxicidad más frecuente hipopituitarismo, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal. G3-4 < 2%
- Anti-Pd1: toxicidad más frecuente disfunción tiroidea. G3-4 <1%
- Se recomienda monitorización TSH/T4, ACTH/cortisol 8am
- Si cefalea y ACTH/cortisol bajos……RNM pituitaria
- Daño endocrino es habitualmente irreversible.
- Una vez se administra tto hormonal se puede reanudar tto



BASAL



TRAS 5 DOSIS DE TTO

Hipofisitis (1-6%)

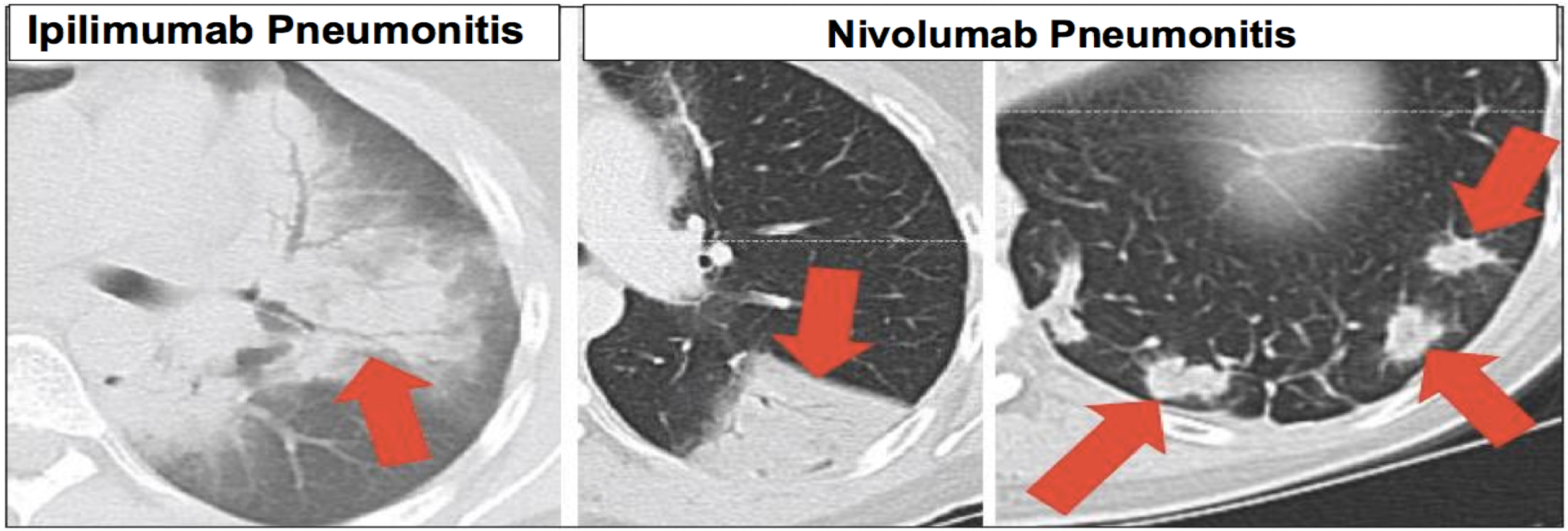
- Clinica: cefalea, mareo, debilidad y alteraciones visuales
- Tras > 6 semanas de tratamiento
- IRM: Hipófisis aumentada de tamaño y heterogénea
- Infiltración linfocítica de hipófisis seguida de daño a células productoras de hormonas
- En algunas ocasiones es irreversible

1. *Weber JS et al. Management of inmune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012*

NEUMONITIS

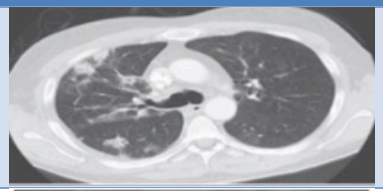
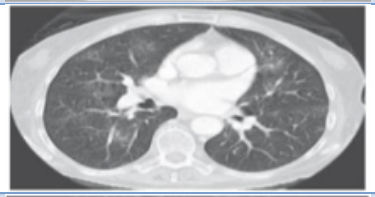
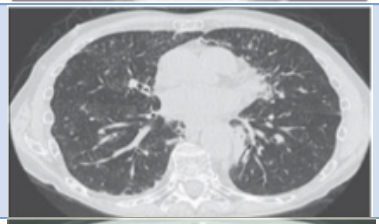
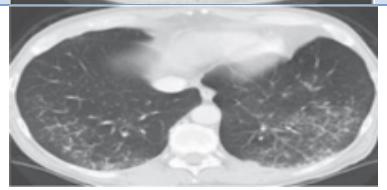
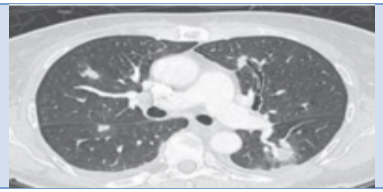
- Rara con Ipilimumab, aprox 9% en tto anti-PD-1 (G3-4 3%)
- Más frecuente en pacientes tratados con RT o QT-RT
- Incidencia es independiente de:
  - Tipo de tumor
  - Estatus fumador/ no fumador (56% vs 44%
  - Línea de tto previo
- Mediana de tiempo hasta su aparición 2.8 meses (rango 9 días a 19.2 meses)
- Síntomas más frecuentes: Disnea, tos o insuficiencia respiratoria
- PERO……HASTA **33% ES ASINTOMÁTICA**
- 58% de los pacientes tienen otros irAEs adicionales
- 17% de neumonitis G2 puede reaparecer

Naidoo JN, J Clin Oncol 2016



Teply et al Oncology Journal 2014

Patrones radiológicos

Subtipos radiológicos	Imagen característica	Descripción
Neumonía organizada criptogénica (n=5, 19%)		Consolidación discreta, irregular o confluente con o sin broncograma aéreo. Distribución generalmente periférica o con distribución subpleural
Opacidades en vidrio deslustrado (n=10, 37%)		Áreas focales discretas de mayor atenuación. Patrón broncovascular conservadas
Intersticial (n=6, 22%)		Aumento del patrón intersticial, engrosamiento septal interlobular. Infiltrados peribroncovasculares, reticulación subpleural Imagen en panal de abeja en el caso de un paciente severo
Hipersensibilidad (n=2, 7%)		Nódulos centrolobares Imagen bronquiolitis-like Imágenes micronodulares de árbol en brote
Neumonitis no especificada (n=4, 15%)		Mezcla de imágenes nodulares y otros subtipos No coincidente con otros subtipos

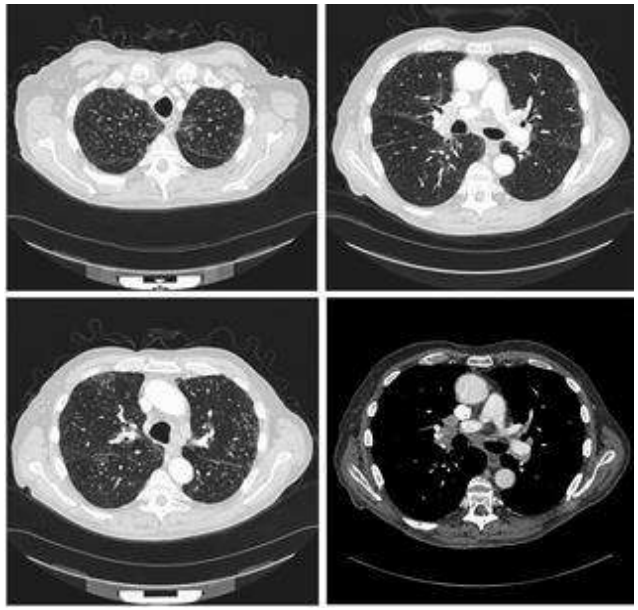
Naidoo JN, J Clin Oncol 2016

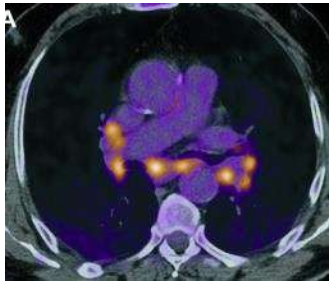
- 88% mejoran o se resuelven: 100% G1, 93% G2, 64% G≥3
- Tratamiento recibido:
  - G 1: 88% interrupción tto, 12% corticoides
  - G2: 100% corticoides
  - G≥3: 100% corticoides + 42% inmunosupresor adicional
- Peores resultados en fumadores y/o patología pulmonar previa
- Duración mediana del tto corticoideo 68 días (20-154 días)
- Se reintrodujo inmunoterapia en 12 pacientes:
  - 9 sin recidiva de neumonitis
  - 3 con reaparición de neumonitis

Naidoo JN, J Clin Oncol 2016

SARCOIDOSIS inmunológica

- Reacción sarcoidea
  - Adenopatías mediastínicas e hiliares
  - Múltiples micronódulos / vidrio deslustrado
  - PET-TC no ayuda en el diagnóstico diferencial





Clínica (Oncólogo)
Sospecha del radiólogo
Intentar confirmarlo con biopsia

Sarcoidosis – like granulomatous lung reaction associated with anti-programed death receptor-1 ligand Therapy . Annals ATS vol 14, number 2. Feb 2017

OTRAS TOXICIDADES

- OCULARES: Epiescleritis, uveitis, conjuntivitis
- RENAL: Nefritis intersticial
- PANCREAS: Pancreatitis
- MUSC/ESQ: Polimiositis, Miastenia Gravis
- NEUROLOGICO: Encefalopatía posterior reversible. Mielitis transversa, Guillan Barré
- HEMATOLOGICOS: Aplasia serie roja, neutropenia, <hemofilia adquirida, trompocitopenia

Otras cuestiones a tener en cuenta

- La inmunosupresión prolongada provocada por el tratamiento de los irAEs aumenta el riesgo de **INFECCIONES OPORTUNISTAS**

  Neumonía por Aspergillus o Pneumocystis jiroveci

  20mg/día prednisona > 4 semanas

  Se recomienda ***profilaxis de Pneumocystis con cotrimoxazol/pentamidina***

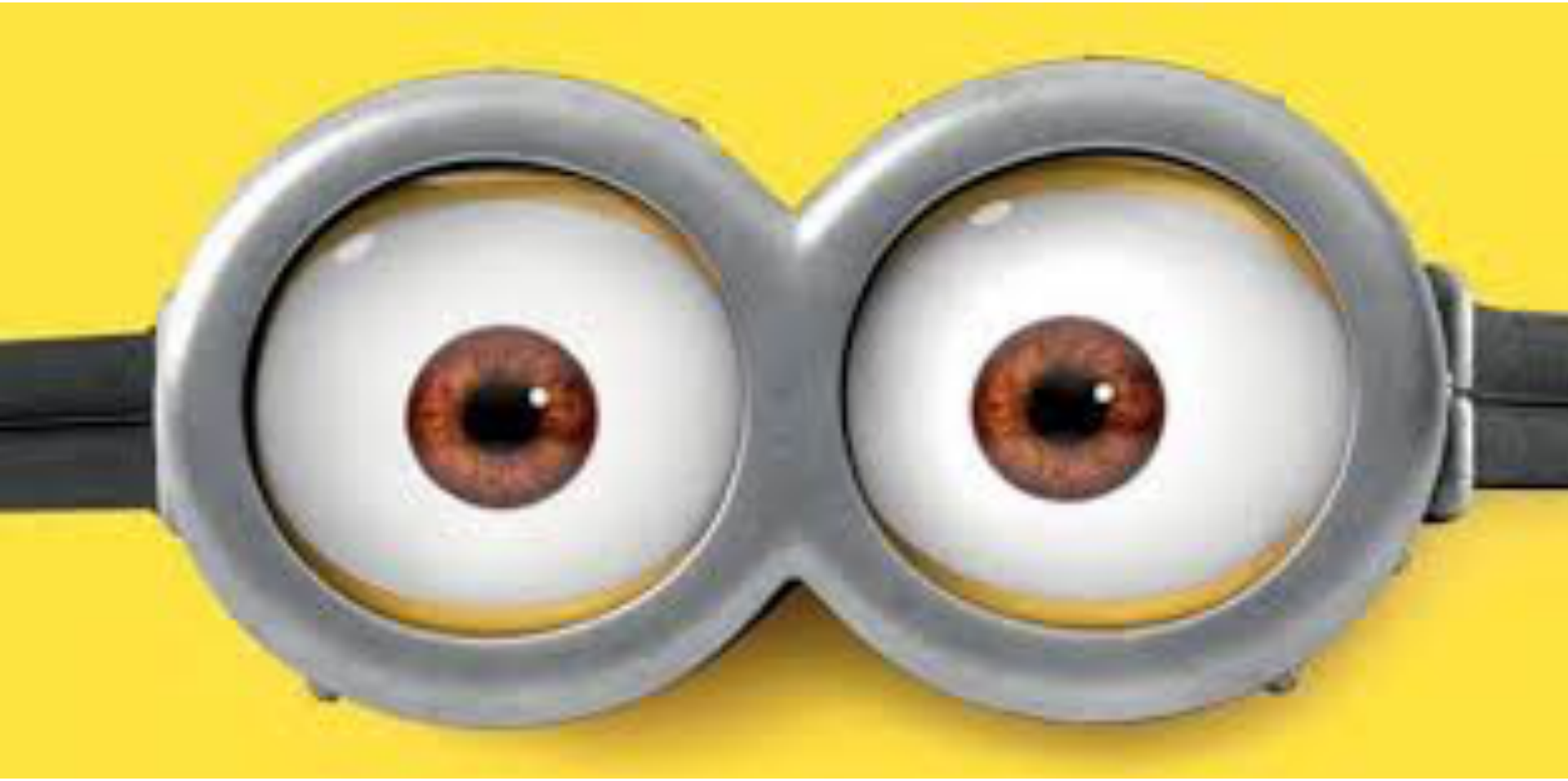
- Reactivación VHB o TBC

¿Podemos disminuir el riesgo?

Identificar los potenciales factores de riesgo:

- Historia familiar o personal de enfermedades autoinmunes
- Infiltración tumoral
- Patógenos oportunistas
- Fármacos asociados con el desarrollo de enfermedades autoinmunes
- Exposiciones laborales que pueden desarrolla procesos autoinmunes

A TENER EN CUENTA



RECOMENDACIONES FINALES

- El perfil tóxico de los Ac antiPD-1/PD-L1 es mucho mejor que el de la quimioterapia
- La mayoría de los irAEs responden a corticoides
- La detección temprana de irAEs es de vital importancia
- Es necesario plantear cambios en la práctica clínica:
  - Se deben plantear nuevas evaluaciones : monitorización de parámetros endocrinos, exploraciones Rx periódicas
  - Educación de los pacientes y familiares (especial atención a tos y diarrea)
  - NECESARIA LA FORMACION A ATENCION PRIMARIA Y SERVICIOS DE URGENCIAS
  - Corticoides deben ser administrados en dosis correctas y durante el tiempo adecuado

special article

Annals of Oncology 27: 559–574, 2016
doi:10.1093/annonc/mdv623
Published online 28 December 2015

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper

S. Champiat[1,2], O. Lambotte[3,4,5,6], E. Barreau[7], R. Belkhir[8], A. Berdelou[9], F. Carbonnel[10], C. Cauquil[11], P. Chanson[12,13,14], M. Collins[10], A. Durrbach[15], S. Ederhy[16], S. Feuillet[17,18], H. François[15], J. Lazarovici[19], J. Le Pavec[17,18,20], E. De Martin[21,22], C. Mateus[23], J.-M. Michot[1],

Conocer el espectro de toxicidad irEAs
Identificar factores de riesgo
Informar al paciente y a los profesionales de salud que lo atienden

Conocer la temporalidad de los efectos
Recaída i o recurrencia
Complicaciones de la inmunosupresión

Exploración y análisis situación basal exhaustiva
Evaluación durante el tratamiento
Seguimiento tras fin de tto

Tratamiento sintomático
Información al paciente
A plantear:
- -Suspensión de inmunoterapia
- - Remitir a otros especialistas
- - Valorar corticoides
- -Valorar otros inmunosupresores

Valores basales = valores referencia
Descartar laPE
SIEMPRE CONSIDERAR QUE ES irAEs

OTRAS TOXICIDADES

Blood and lymphatic
- hæmolytic anemia
- eosinophilia

Cardiovascular
- angiopathy
- myocarditis
- temporal arteritis
- vasculitis

Endocrine
- autoimmune thyroiditis

Eye
- blepharitis
- conjunctivitis
- episcleritis
- iritis
- scleritis
- uveitis

Gastrointestinal
- pancreatitis

Infectious
- meningitis

Musculoskeletal
- arthritis
- polymyalgia rheumatica

Renal and urinary
- nephritis

Respiratory
- pneumonitis

Skin
- psoriasis
- leukocytoclastic vasculitis

TOXICIDAD MUSCULO-ESQUELÉTICA POR IO

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

HHS Public Access

Author manuscript

Arthritis Care Res (Hoboken. Author manuscript; available in PMC 2018 November 01.

HHS Public Access

Author manuscript

Rheum Dis Clin North Am. Author manuscript; available in PMC 2018 February 01.

Published in final edited form as:

Rheum Dis Clin North Am. 2017 February ; 43(1): 65–78. doi:10.1016/j.rdc.2016.09.007.

Immune-related adverse effects of cancer immunotherapy-Implications for rheumatology

Laura C. Cappelli, MD, MHS[1], Ami A. Shah, MD, MHS[1], and Clifton O. Bingham III, MD[1]

[1]Division of Rheumatology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD

STEFANIA STUCCI, RAFFAELE PALMIROTTA, ANNA PASSARELLI, ERICA SILVESTRIS, ANTONELLA ARGENTIERO, LAURA LANOTTE, SILVANA ACQUAFREDDA, ANNALISA TODISCO and FRANCO SILVESTRIS

Toxicidad musculo-esquelética asociada a inmunoterapia

- Toxicidad no recogida en la mayor parte de EC
- La mayoría de los datos de los que disponemos se han publicado en los últimos 2 años de revisiones sistemáticas de la literatura o series de casos

Toxicidad subestimada

- Artralgias y mialgias son la toxicidad más frecuentemente reportada en EC con prevalencia de 1-43% y 2-21% respectivamente
- Otras múltiples entidades clasificadas en artritis inflamatorias y no inflamatorias
- La mayoría se tratan con corticoides a dosis bajas-moderadas aunque en algunos casos han requerido inmunosupresores o inmunomoduladores
- **IMPORTANTE PLANTEARSE:**

- SEVERIDAD IrAE
- Posibilidades terapéuticas de la enfermedad
- Estado del tumor
- Preferencias de paciente/médico

Naidoo J et al. The Oncologist 2017;22:627-630
Calabrese C et al. RMD Open 2017:3
Le Burel S et al. Eur Jour of Cancer 2017;82;34-44
Benfaremo D et al. Current Drug Safety 2018;13;150-164
Capelli LC et al. Arthritis Care Res 2017;69:1751-1763

ARTRITIS INFLAMATORIA POR INMUNO-CHECKPOINT

- Artritis inflamatoria con calor, dolor e hinchazon articular ha sido la toxicidad reumatológica más frecuente

- Puede aparecer desde 2 semanas tras inicio de IO hasta 1 año después

- Podemos encontrar distintas entidades que aparecen de novo como: poliartritis de pequeñas articulaciones como artritis reumatoide, artritis psoriásica, olioartritis de grandes articulaciones, tenosinovitis.
- También se han recogido en series “real world” ractivaciones de patología ya conocida y estable.

- El diagnóstico es de sospecha por aparición de clínica con inflamación articular en pacientes que reciben tratamiento con IO
- Datos de laboratorio: ANA, FR, CCP, HLA-B27: aunque muchos de los casos descritos son seronegativos
- IMAGEN: Rx, ECO o IRM (sinovitis, tenosinovitis o erosiones óseas características)

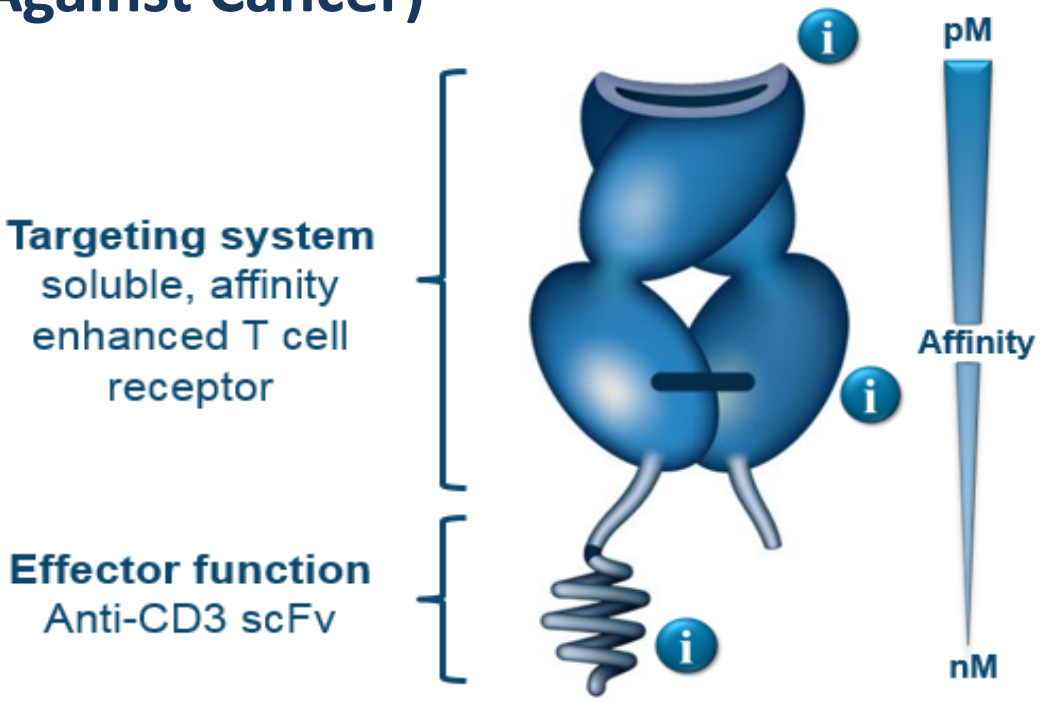
Y llegan los modernos….

IMMUNOCORE

World-leading biotechnology company based in Oxford, UK and Philadelphia, USA

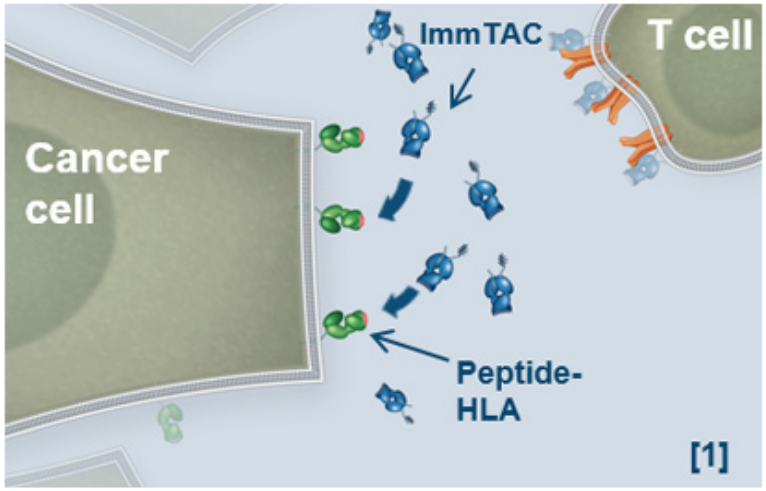
ImmTAC™ technology platform based on engineered T Cell Receptors (TCRs)

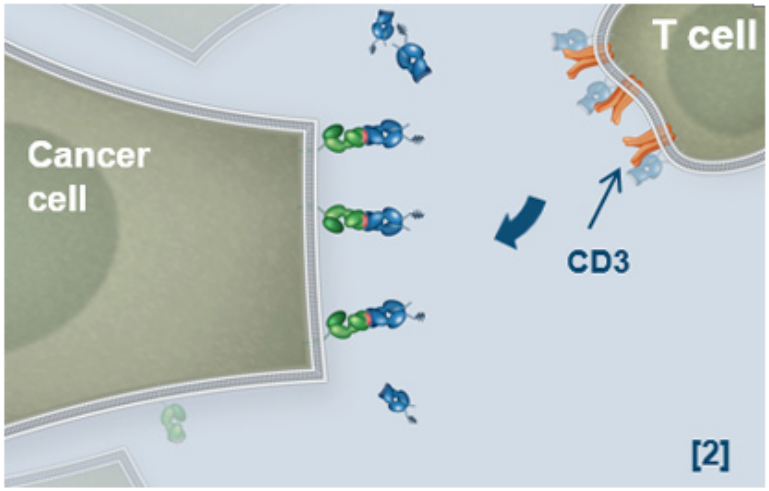
ImmTACs (Immune mobilising monoclonal T-cell receptors Against Cancer)

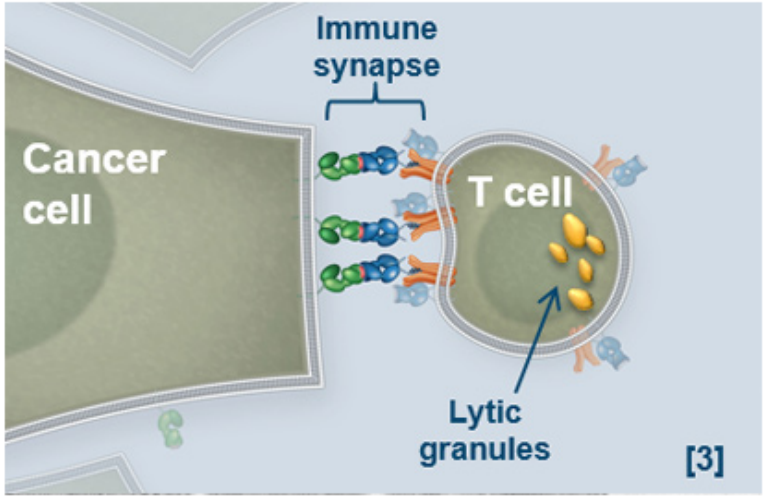


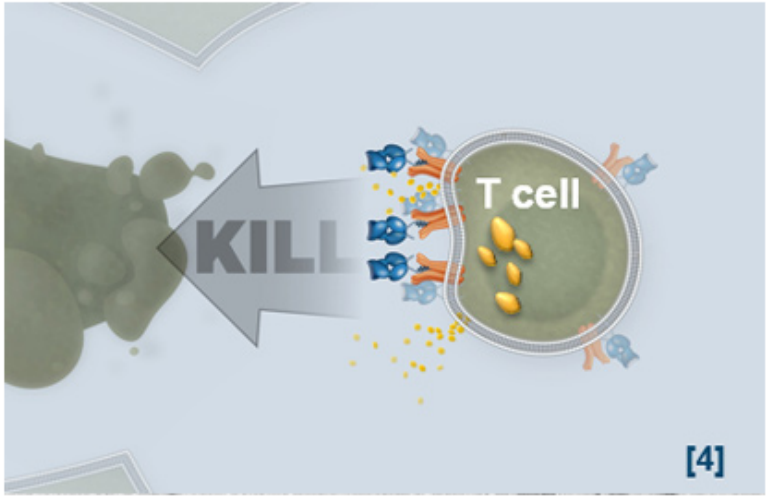
Las moléculas ImmTAC son una nueva clase de fármaco biológico bi-específico que combinan un TCR modificado genéticamente con un complejo inmunoactivador (anti-CD3) para activar una respuesta de células T altamente potente y específica para reconocer y destruir las células tumorales.

MECANISMO DE ACCIÓN:



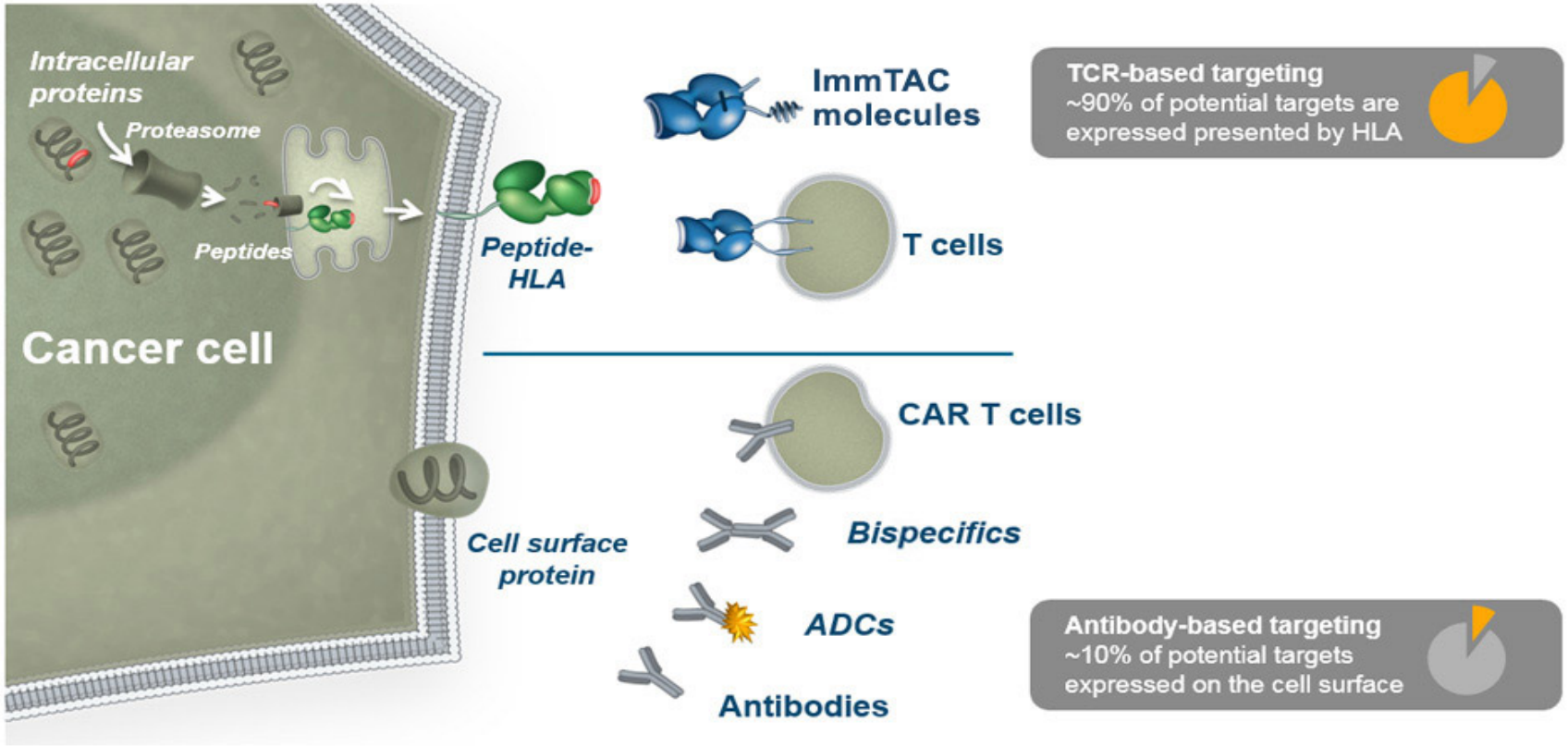






¿Qué puede aportar ImmTAC con respecto a otras terapias inmunológicas?

La capacidad de dirigir el Sistema inmunológico frente antígenos intracelulares que constituyen la mayoría de las posibles diana terapéuticas.



MANEJO DE TOXICIDADES:

Síndrome de liberación de citocinas (CRS):

- Toxicidad potencialmente mortal que se ha observado tras las administración de algunas terapias inmunológicas como **anticuerpos monoclonales (anti-CD3, anti-CD54, antiCD20, agonista CD28)** y más recientemente ***CAR-T cells***.

- Asociado con aumento exagerado en niveles de citocinas proinflamatorias.

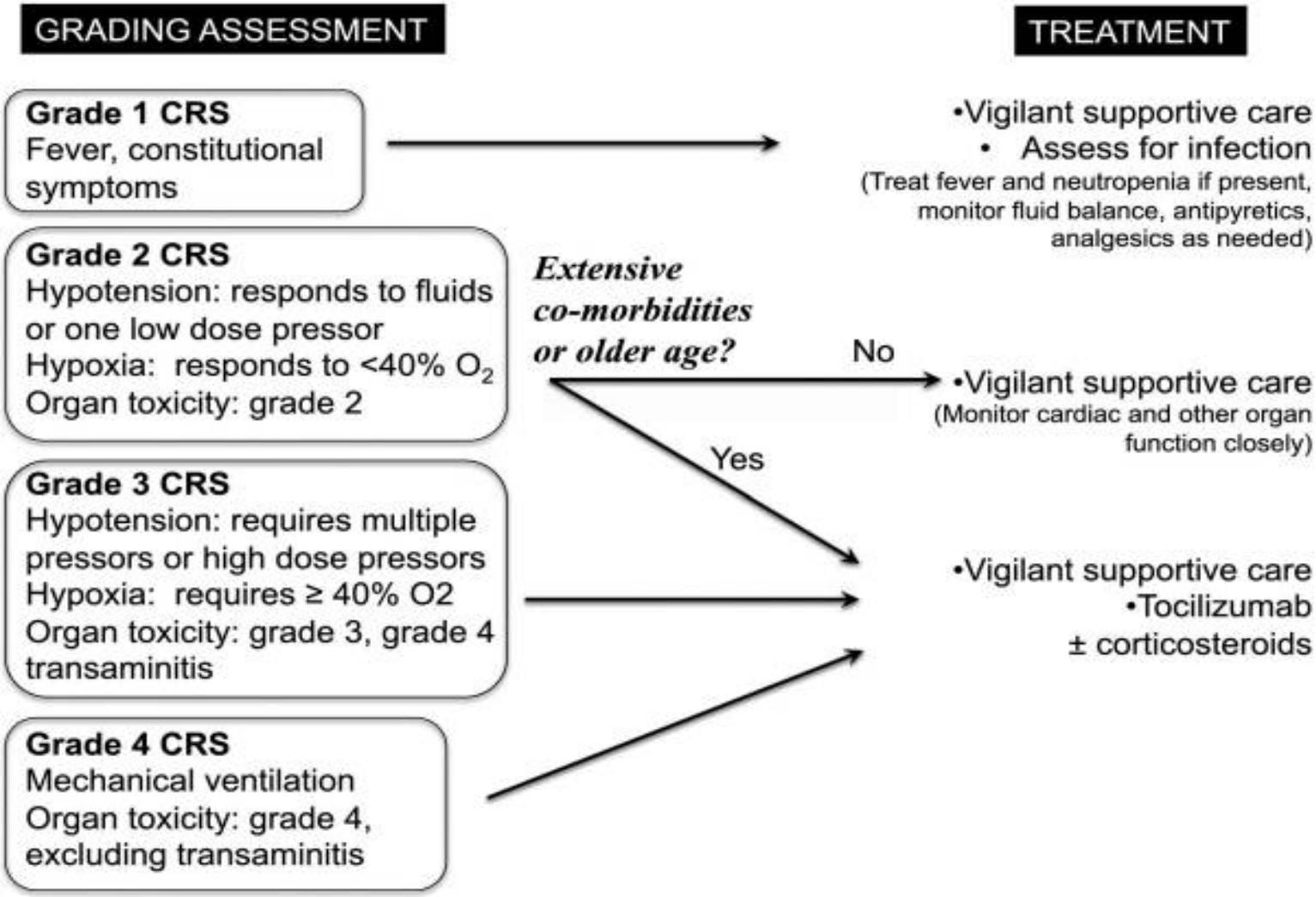
- Se ha comprobado en estudio preclínicos la capacidad **de IMCgp100** para inducir la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL1β, TNFα e IL6, IFNγ e IL2).

Síndrome de liberación de citocinas (CRS):

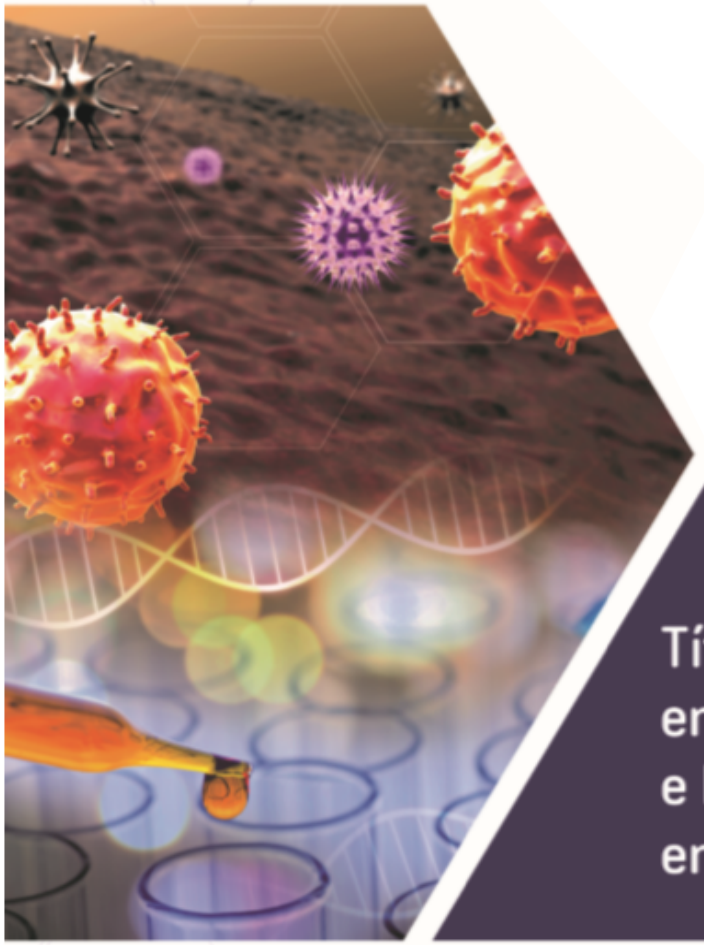
Clinical signs and symptoms associated with CRS

Organ system	Symptoms
Constitutional	Fever ± rigors, malaise, fatigue, anorexia, myalgias, arthalgias, nausea, vomiting, headache
Skin	Rash
Gastrointestinal	Nausea, vomiting, diarrhea
Respiratory	Tachypnea, hypoxemia
Cardiovascular	Tachycardia, widened pulse pressure, hypotension, increased cardiac output (early), potentially diminished cardiac output (late)
Coagulation	Elevated D-dimer, hypofibrinogenemia ± bleeding
Renal	Azotemia
Hepatic	Transaminitis, hyperbilirubinemia
Neurologic	Headache, mental status changes, confusion, delirium, word finding difficulty or frank aphasia, hallucinations, tremor, dymetria, altered gait, seizures

Daniel W. Lee. 2015



Daniel W. Lee. 2015



Título Experto en Inmunología e Inmunoterapia en Cáncer

Carga lectiva: 15 ECTS y 375 horas

Cinco módulos en jornadas de viernes por la tarde y mañanas del sábado durante 6 meses

Exámenes al final de cada módulo y trabajo de investigación de fin de título

Universidad Francisco de Vitoria
Postgrado y Consultoría
UFV Madrid

HgU Fi
FUNDACIÓ INVESTIGACIÓ HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

Experiencia en el manejo de eventos adversos de Mekinist + Tafinlar (TRAMETINIB-DABRAFENIB)

Perfil seguridad D+T

COMBI-v: AAs (≥ 20% DE LOS PACIENTES)[4]

AA, n (%)	Tafinlar® + Mekinist® n=350	Vemurafenib n=349
Cualquier AA	345 (99)	345 (99)
Fiebre	193 (55)	74 (21)
Náuseas	126 (36)	130 (37)
Diarrea	120 (34)	136 (39)
Escalofríos	116 (33)	28 (8)
Cefalea	112 (32)	84 (24)
Fatiga	110 (31)	117 (34)
Vómitos	107 (31)	55 (16)
Hipertensión	103 (29)	82 (23)
Artralgia	93 (27)	182 (52)
Erupción	84 (24)	150 (43)
Tos	77 (22)	40 (11)
Disminución del apetito	44 (13)	70 (20)
Prurito	36 (10)	78 (22)
Alopecia	23 (7)	136 (39)
Hiperqueratosis	18 (5)	89 (26)
Reacción de fotosensibilidad	15 (4)	81 (23)
Papiloma cutáneo	8 (2)	82 (23)

COMBI-d: AAs relacionados con el tratamiento(≥20% de pacientes)

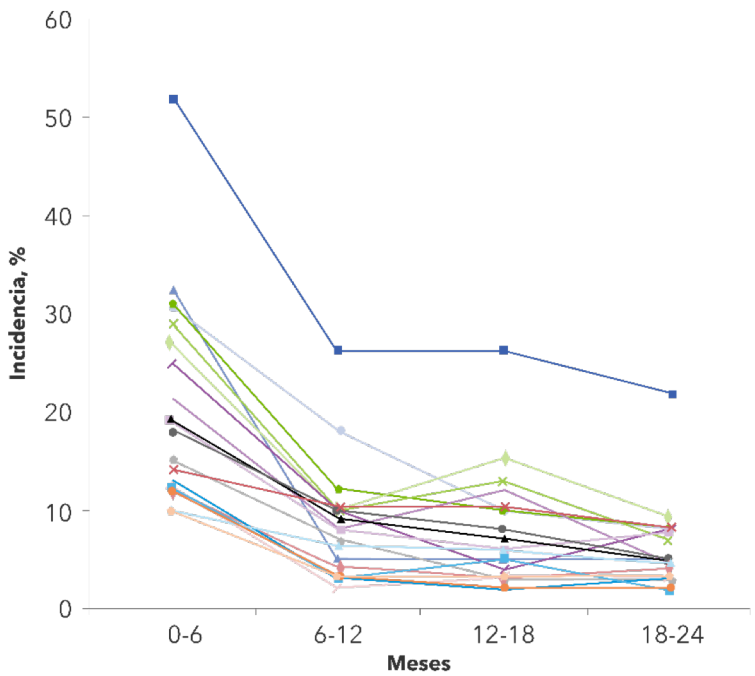
Término preferido, n (%)	Tafinlar® + Mekinist® (n=211)		Tafinlar® + placebo (n=212)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Cualquier AA	97	41 / 7	97	45 / 5
Fiebre	59	7 / 0	33	2 / 0
Fatiga	39	2 / 0	37	1 / 0
Náuseas	36	< 1 / 0	27	1 / 0
Cefalea	34	< 1 / 0	29	1 / 0
Escalofríos	32	< 1 / 0	17	< 1 / 0
Diarrea	31	0 / 0	17	< 1 / 0
Erupción	27	< 1 / 0	22	< 1 / 0
Vómitos	26	< 1 / 0	15	< 1 / 0
Artralgia	26	6 / 0	32	0 / 0
Hipertensión	25	0 / 0	16	6 / 0
Tos	22	< 1 / 0	22	0 / 0
Edema periférico	22	< 1 / 0	9	< 1 / 0
Hiperqueratosis	7	0 / 0	35	< 1 / 0
Alopecia	9	< 1 / 0	28	0 / 0
Papiloma cutáneo	2	0 / 0	22	0 / 0

1. Long GV, et al. Lancet. 2015;386:444-51

2. Flaherty KT, et al. ASCO 2016. Abst #9506.

Evolución temporal de la toxicidad

Incidencia de AAs (≥ 10%) en el tiempo (n=165)



AA, n (%)	0-6 m	6-12 m	12-18 m	18-24 m
Pirexia	85 (52)	43 (26)	43 (26)	36 (22)
Fatiga	53 (32)	8 (5)	9 (5)	9 (5)
Resfriado	51 (31)	30 (18)	16 (10)	14 (8)
Náuseas	51 (31)	19 (12)	17 (10)	14 (8)
Dolor de cabeza	48 (29)	16 (10)	21 (13)	12 (7)
Diarrea	45 (27)	16 (10)	24 (15)	15 (9)
Artralgia	41 (25)	16 (10)	16 (10)	13 (8)
Vómitos	35 (21)	14 (8)	20 (12)	9 (5)
Erupción	31 (19)	14 (8)	10 (6)	14 (8)
Hipertensión	32 (19)	15 (9)	11 (7)	9 (5)
Tos	29 (18)	17 (10)	13 (8)	9 (5)
Mialgia	25 (15)	12 (7)	5 (3)	5 (3)
Edema periférico	23 (14)	16 (10)	6 (4)	13 (8)
Estreñimiento	20 (12)	7 (4)	5 (3)	6 (4)
Disminución del apetito	20 (12)	4 (2)	5 (3)	5 (3)
Dolor abdominal superior	16 (10)	5 (3)	4 (2)	4 (2)
Dolor extremidades	17 (10)	5 (3)	8 (5)	3 (2)
Mareos	17 (10)	10 (6)	10 (6)	9 (5)
Aumento de ALT	16 (10)	5 (3)	4 (2)	3 (2)
Aumento de AST	16 (10)	5 (3)	4 (2)	5 (3)

Grob et al ASCO 2016. Abst #9534.

Fiebre asociada a D + T

- La fiebre es el efecto adverso mas frecuente de Tafinlar® + Mekinist® apareciendo entre un 52-55% de los casos
- Se define por temperatura corporal superior a 38.5º C
- En pacientes que recibieron Tafinlar® + Mekinist® y que desarrollaron fiebre, aproximadamente la mitad de las primeras apariciones sucedieron en el primer mes de tratamiento y aproximadamente un 1/3 de los pacientes tuvieron 3 o más episodios.
- La mediana de tiempo al episodio febril es de 19 días para el primer episodio, 31 para el segundo, 31 para el tercero y 24 para el cuarto

Grob JJ, et al. ASCO 2016. Abst #9534
Menzies AM, et al. Ann Oncol 2015;26:416-21

Manejo del enfermo con fiebre

PASO 1
INTERRUMPIR

- **Interrumpir Tafinlar®**
- **Continuar Mekinist®** a la misma dosis

PASO 2
MANEJAR

- **Iniciar antipiréticos** tales como **ibuprofeno o paracetamol/ acetaminofeno**
- **Considerar costicosteroides orales** si los antipiréticos son insuficientes
- **Evaluar la presencia de infección** y, si es necesario, tratar de acuerdo con la práctica local

PASO 3
REINICIAR

- **Una vez resuelta la fiebre reiniciar Tafinlar®**
- **Administrar a la misma dosis si era el primer episodio** y no se acompañaba de otros síntomas severos
- **Administrar a dosis reducida si la fiebre era recurrente** y/o se acompañaba de otros síntomas

Novartis Europharm Limited. Ficha Técnica de Tafinlar® (dabrafenib

Manejo del enfermo con fiebre

Primer episodio

- ***Interrumpir*** *tratamiento con* ***Tafinlar®***.
- ***Continuar*** *tratamiento con* ***Mekinist®***.
- ***Reintroducir Tafinlar®*** *a la misma dosis, si la fiebre se resuelve.*
- ***Reducir la dosis de Tafinlar® un nivel,*** *si la fiebre estaba asociada con escalofríos, insuficiencia renal, deshidratación o hipotensión.*

Segundo episodio

- ***Interrumpir*** *tratamiento con* ***Tafinlar®***.
- ***Continuar*** *tratamiento con* ***Mekinist®***.
- ***Reintroducir Tafinlar®*** *a la misma dosis, si la fiebre se resuelve.*
- ***Reducir la dosis de Tafinlar® un nivel,*** *si la fiebre estaba asociada con escalofríos, insuficiencia renal, deshidratación o hipotensión.*

Episodios posteriores

- ***Interrumpir*** *tratamiento con* ***Tafinlar®***.
- ***Continuar*** *tratamiento con* ***Mekinist®***.
- ***Reducir la dosis de Tafinlar® un nivel,*** *si la fiebre se resuelve.*[f]
- ***Interrumpir Tafinlar® permanentemente si Tafinlar®*** *debe de reducirse <75 mg BID.*

Primer episodio[b]

- ***Evaluación clínica de infección*** *e hipersensibilidad.*[c]
- ***Pruebas de laboratorio.***[c]
- ***Hidratación*** *cuando sea necesario.*[d]
- *Administrar* ***tratamiento antipirético si está clínicamente indicado*** *e iniciar tratamiento profiláctico si está asociado a escalofríos, insuficiencia renal, deshidratación o hipotensión.*[e]

Segundo episodio[g]

- ***Evaluación clínica de infección*** *e hipersensibilidad.*[c]
- ***Pruebas de laboratorio.***[c]
- ***Hidratación*** *cuando sea necesario.*[d]
- *En el curso de* ***3 días*** *desde el comienzo de la fiebre:*
  - ***Optimizar*** *la* ***terapia antipirética.***
  - *Considerar* ***corticosteroides orales*** *un mínimo de 5 días o si está indicado clínicamente.*[e]

Episodios posteriores

- ***Evaluación clínica de infección*** *e hipersensibilidad.*[c]
- ***Pruebas de laboratorio.***[c]
- ***Hidratación*** *cuando sea necesario.*[d]
- *En el curso de* ***3 días*** *desde el comienzo de la fiebre:*
  - ***Optimizar la dosis*** *de* ***corticosteroides orales*** *como clínicamente se indica para fiebres refractarias.*[e]
  - *Si los* ***corticoides fueron reducidos*** *y la fiebre reaparece,* ***reanudar esteroides.***

TERAPIAS DIRIGIDAS

Mensajes para llevarse a casa

- La historia natural de la mayoría de tumores está cambiando, incluso en las situaciones de pronóstico más desfavorable.
- Es muy difícil predecir el pronóstico de un paciente con un diagnóstico reciente y con un arsenal terapéutico eficaz no empleado.
- Debemos de valorar ingreso en cuidados intensivos de forma más precoz , “ingresos condicionados/48-72h”
- Sospechar de forma precoz las toxicidades relacionadas con los fármacos pautados.
- Las complicaciones se prevén máximas, pues se generalizan los tratamientos, y las combinaciones de los nuevos tratamientos con las quimioterapias clásicas.
- Hemos de colaborar más estrechamente y se abre un campo de desarrollo para todos.
- Comunicación fluida para el manejo de las nuevas toxicidades.

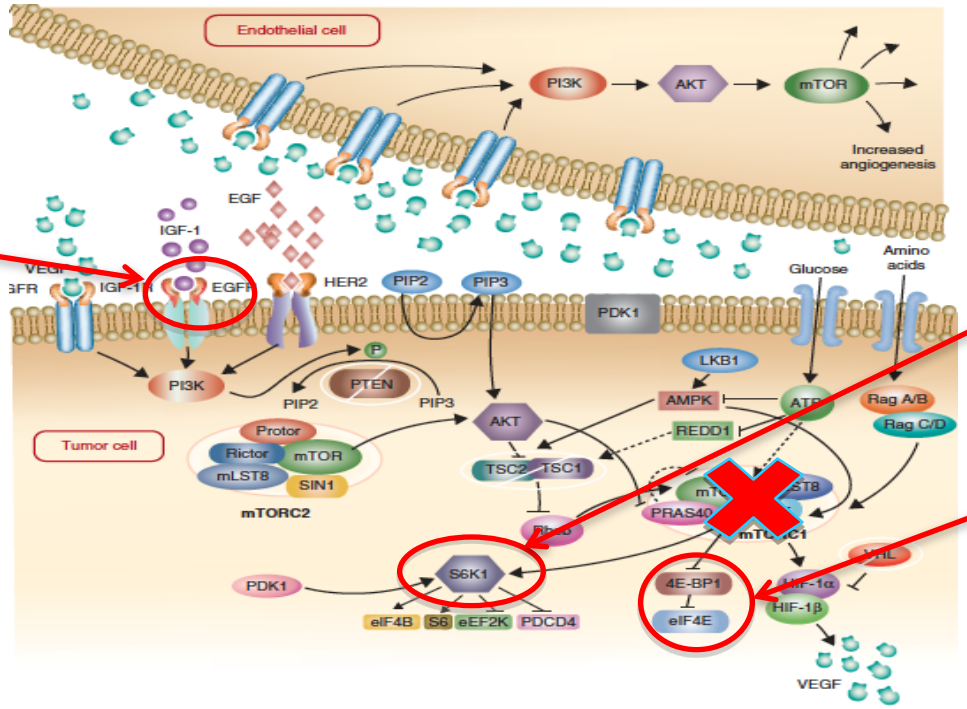
INHIBIDORES DE mTOR

INHIBIDORES DE mTOR

Toxicidad cutánea

NEUMONITIS

MUCOSITIS



Tox. Metabólica
Hiperlipidemía

Tox. Metabólica
Hiperglucemia

INHIBIDORES DE mTOR

Temsirolimus 47-76%
Everolimus 25-50%

- **RASH**: toxicidad más común

CARACTERISTICAS:
- Inicio primeras 2 semanas
- Rash maculo-papular o acneiforme.
- **En ocasiones**: xerosis, eccema, cambios en color de piel.
- En cara y cuello en las 2 primeras ss.
- Puede haber o no prurito.

- **MANEJO:**
- **Prevención**: crema emoliente con fotoprotección.
- **Tratamiento exfoliante**:
  - Peróxido Benzoílo gel 5% (oxyderma ®)1-2 v/día Tópico
  - Tretinoina crema (Retirides ®) 1 v/día Tópico
- **Antibiótico**:
  - Eritromicina Sol 2% o Toall unidosis 2v/día Tópico.
  - Clindamicina Sol 1% (Dalacin tópico ®) 2v/día
- **Si no hay mejoría**: Tto vía oral
  - Doxiciclina 100mg/24h 12 ss
  - Minociclina 100mg/12h 12 ss
  - **Si prurito:** anti-histamínicos VO

Scott A, Karnat A and Brenner A. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. Targ Oncol 2011;6:125-129

INHIBIDORES DE mTOR

- **MUCOSITIS**: 20-70%. Dosis dependiente

CARACTERISTICAS:

- **Aparición temprana**: 1ª semana de 1ª dosis
- Lesiones aftosas, pequeñas y superficiales.
- Halo eritematoso periférico.
- En labios, lengua y paladar blando.
- No pseudomembrana, típica de mucositis por QT o RT.

MANEJO:

- **Medidas generales**
- **Tratamiento:**
  - Clobetasol gel 0,05% top 2 v/día o
  - Dexametasona 0.1 mg/mL sol 2veces/día.
- **Si sobreinfección fúngica**:
  - Nistatina enjuagues, Fluconazol o clotrimazol.

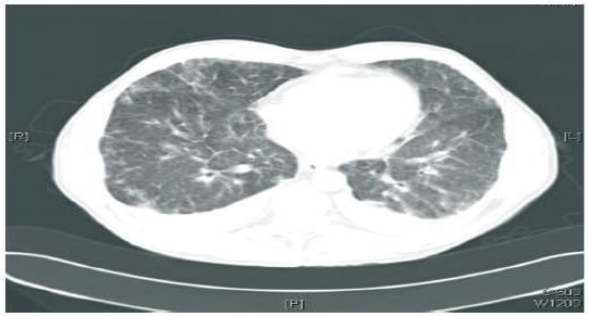
G4: Si no hay mejoría, discontinuar tratamiento

1.De Oliveira,MA, Martiins F, Wang Q, et al. Presentation and management of mTOR Inhibitor-associated stomatitis. Oral oncol 2011; 47:998-1003

2. Porta C, Osanto S, Ravaoud A, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2011; 47: 1287-1298.

INHIBIDORES DE mTOR

- **NEUMONITIS**:
  - **Incidencia**: Everolimus 13%
    Temsirolimus 29% (31% sintomático).
  - + Frecuente en enf. preexistente.
  - Media de inicio: 108 días
  - Mayoría asintomática.
  - **Síntomas + comunes**: tos, disnea y fatiga.



CARACTERISTICAS RADIOLÓGICAS:

- Opac. "vidrio deslustrado", opac. reticulares y/o consolidaciones.
- Afectan + 1 lóbulo y predominan los inferiores (subpleural).
- **Menos frecuente**: peribroncovascular

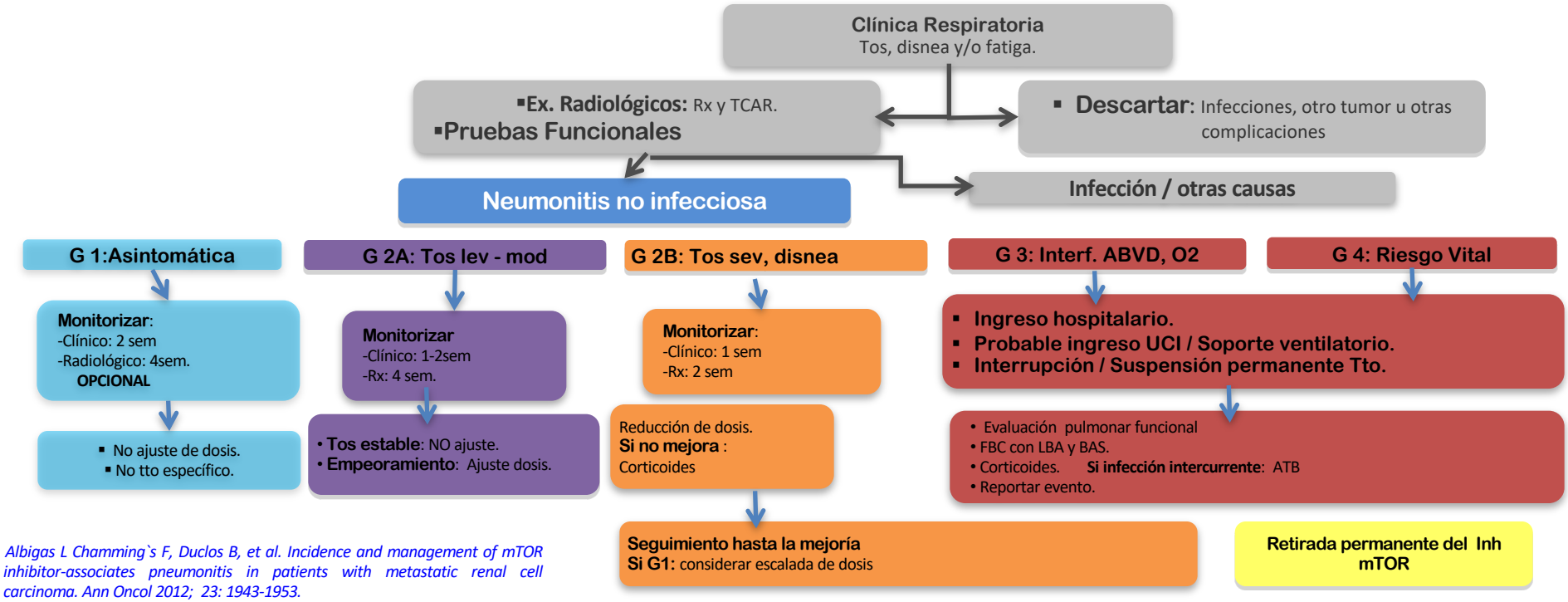
1. *Dabydeen D, et al.Pneumonitis associates with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Incidence, radiographic findings and correlaton with clinicall outcome. Eur J Cancer 2012;48:1519-1524*

2. *Albigas L Chamming`s F, Duclos B, et al. Incidence and management of mTOR inhibitor-associates pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2012; 23: 1943-1953.*

Manejo de la neumonitis

- Comprobar si tiene Rx. Tórax o TCAR reciente.
- Si hay Enf. pulmonar pre-existente: Recomendar PF
- Si existe EPID: Tener precaución y realizar seguimiento estricto.
- Educar al paciente.

Inicio del tratamiento con Inh. mTOR



1 Albigas L Chamming`s F, Duclos B, et al. Incidence and management of mTOR inhibitor-associates pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2012; 23: 1943-1953.

INHIBIDORES DE mTOR

TRASTORNOS METABÓLICOS:HIPERGLUCEMIA

Incidencia INFRAESTIMADA

- Everolimus 9-50% (12% G3-4)
- Temsirolimus 20-25% (11% G3-4)

.

Antes del tratamiento	**Educar a los pacientes sobre los posibles síntomas para realizar una detección precoz** **En pacientes previamente diabéticos obtener un adecuado control de la glicemia**
Durante el tratamiento	Fomentar un estilo de vida saludable, hábitos dietéticos y ejercicio si es posible Manejo similar al de pacientes diabéticos siguiendo las guías estándar, es decir con hipoglucemiantes orales y/o insulina Tratamiento debe estar supervisado por un endocrinólogo

1 Rodríguez-Pascual J et al. Emergent toxicities associated with the use of m-TOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. Anticancer Drugs 2010

INHIBIDORES DE mTOR

TRASTORNOS METABÓLICOS:HIPERLIPEMIA

- Everolimus hasta 75%
- Temsirolimus 24-27 (solo 1% G3-4).

Antes del tratamiento	Realizar un perfil de lipidos antes de iniciar el tratamiento Evaluar el riesgo cardiovascular del paciente perfil lipidos, aterosclerosis, HTA, tabaquismo, antecedentes familiares
Durante el tratamiento	Fomentar un estilo de vida saludable, hábitos dietéticos y ejercicio si es posible Manejo en caso de riesgo cardiovascular moderado o alto con estatinas

1 Rodríguez-Pascual J et al. Emergent toxicities associated with the use of m-TOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. Anticancer Drugs 2010

ANTIANGIOGÉNICOS

Toxicidad

EFECTO ADVERSO	BEVACIZUMAB	SOREFENIB	SUNITINIB	PAZOPANIB	AXITINIB	REGORAFENIB
HTA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PROTEINURIA	SI	NO	SI	SI	SI	SI
EFECTOS TROMBOTICOS	SI	SI	SI	SI	SI	SI
HEMORRAGIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PERFORACION	SI	SI	SI	SI	SI	SI
ASTENIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
DIARREA	NO	SI	SI	SI	SI	SI
EPP	NO	SI	SI	SI	SI	SI
HIPOTIROIDISMO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
TOXICIDAD CARDIACA	NO	SI	SI	SI	NO	SI

Hipertensión

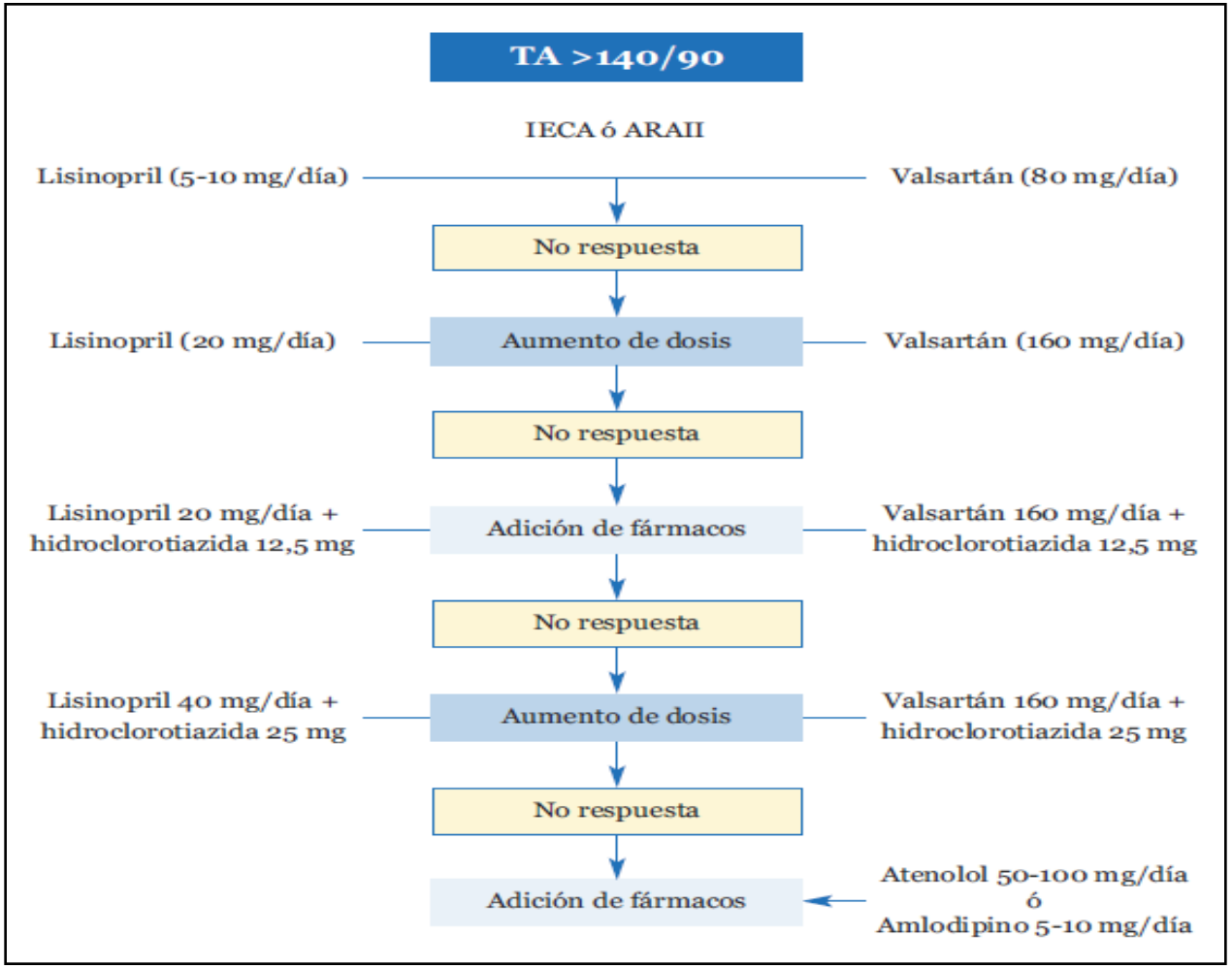
- Efecto de clase de todos los inhibidores de angiogénesis
- Fisiológicamente: disminución de la producción de óxido nítrico (vasodilatador) por células endoteliales

FARMACO	HTA cualquier grado	HTA G3-4
Bevacizumab	32% (26-36%)	11-16%
Sunitinib	30%	10,3%
Sorafenib	8-14%	4-5%
Pazopanib	40%	4%
Axitinib	58%	15%
Regorafenib	30.4%	7.6%

Sane DC et al. Angiogenic growth factors and hypertension. Angiogénesis 2004
2.Izzedine H et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor treated patients. Ann Oncol 2009

- Evaluar la TA basal antes de comenzar el tratamiento
- En caso de HTA basal el paciente debe estar controlado antes de iniciar el tratamiento
- Recomendar ESTILO DE VIDA SALUDABLE: ejercicio físico, controlando peso y alcohol moderado
- Informar de la posibilidad de HTA durante el tratamiento y la necesidad de monitorizar durante el mismo
- Formar sobre signos y síntomas de HTA y medir con regularidad

ALGORITMO DE TRATAMIENTO.



Proyecto ProTECT-2. Ca renal. SOGUG 2011.
Van Cutsem, et al. Ann Oncol. 2011;22(suppl 5). Spain.

Bevacizumab

- **AC MONOCLONALES: BEVACIZUMAB**

1.Shord SS et al. Undestanding ang managing the possible adverse effects associated with bevacizumab.Am J Health Syst Pharm 2009

PROTEINURIA:

- Incidencia **64%** sobre todo **ASINTOMÁTICA(**6% Grado 3-4).
- Extraordinario Síndrome nefrótico y diálisis
- Relacionado con la dosis y medicación concomitante
- **TODOS MONITORIZACION MENSUAL EN ORINA 24 HORAS**
- Si > 2 gr/24 horas: inrterrupción del tratamiento

PERFORACIÓN GI:

- **1**% (muy raro en área no GI)
- Abdomen agudo: IMP exploración meticulosa de paciente con dolor abdominal
- FR: uso AINEs, EIIC, Irradiación intestinal o pélvica, carcinomatosis peritoneal, cuadro oclusivo o tto concomitante con anticoagulantes o antiagregantes

HEMORRAGIA:

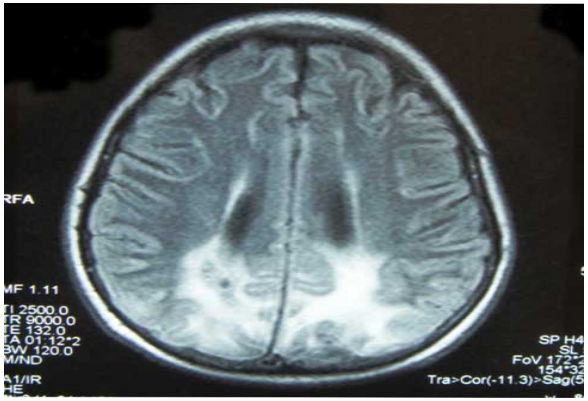
- Incidencia: **20-40% (**2-5% GRADO 3-4)
- **Epistaxis más frecuentes**
- No parece aumentar riesgo de sangrado metástasis cerebrales
- **Nunca en pacientes con historia reciente de HEMOPTISIS**
- No mayor riesgo en antiagregantes ni anticoagulantes PRECAUCIÓN

Bevacizumab

1.Shord SS et al. Undestanding ang managing the possible adverse effects associated with bevacizumab.Am J Health Syst Pharm 2009

TROMBOEMBOLISMO:

- Alta incidencia de AITs, ACVs e IAM
- **Incidencia 4.4 %**
- FR: > 65 años y antecedentes
- Es seguro asociar ACO



TRASTORNO CICATRIZACIÓN:

- **Incidencia: 13%**
- Factores asociados
  - < 60 días última dosis de Beva
  - Tipo cirugía (> en abdominal)
  - Infección herida
  - Otros: DM u Obesidad

Suspender al menos 6-8 semanas antes y no volver hasta 30 días después tras evaluar herida

SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE:

- Incidencia < 0.1%
- Clínica: cefalea, letargia, confusión, ceguera y otros trastornos secundarios a edematización de sustancia blanca posterior
- Imagen tipica en IRM: simétricas, hiperintensas en T2 y reversibles

Antiangiogénicos: inhibidores Tirosin-kinasa

ASTENIA:

- Incidencia: **65-73%** aunque sólo el 10% astenia severa que interfiere con la actividad diaria (grado 3)
- **Más frecuente con Sorafenib (73%**) y menos con Pazopanib (14%)
- Aparece **entre 2º-3ª semana**
- Puede desaparecer durante el descanso de tratamiento (en caso sunitinib)
- Evaluar de forma periódica otras causas: hipotioridismo, anemia, hipofosfatemia, dolor, insomnio, depresión
- Reducción de dosis si AFECTA A CALIDAD DE VIDA

1.Bhojani N et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2008.

ANTi- EGFR

Toxicidad cutánea ITK-EGFR

- 50-100% de los pacientes en tto. Más severa, frecuente y extensa con los anticuerpos monoclonales
- La forma de presentación más frecuente: **REACCIÓN PAPULOPUSTULAR O RASH ACNEIFORME**
- Afecta al 60-80% pacientes pero es severa en 5-20%
- Es **DOSIS-DEPENDIENTE**
- CLINICA: erupción en zona rica en glándulas sebáceas (cara, cuello, retroauricular, espalda, parte superior del tórax y cuero cabelludo)
- SIEMPRE RESPETA MANOS Y PIES
- PARECE ESTAR **RELACIONADA CON RESPUESTA TUMORAL**

1. *Lynch T et al. Epidermal growth factor recetor inhibitor associated cutaneous toxicities: an envolving paradigm in clinical management ¡. Oncologist 2007*
2. *Pinto C. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. Oncologist 2011*

TOXICIDAD CUTÁNEA:

CRONOLOGÍA CLÍNICA:

1. Alteración sensitiva con eritema y edema (semana 0-1) de zonas afectas
2. Erupción papulo-pustular (semanas 1-3)
3. Fase de costra (semana 3-5)
4. Zona de Eritemato-telangiectasia

1. *Lynch T et al. Epidermal growth factor recetor inhibitor associated cutaneous toxicities: an envolving paradigm in clinical management ¡. Oncologist 2007*
2. *Pinto C. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. Oncologist 2011*

Anti-EGFR

- **TOXICIDAD CUTÁNEA: MANEJO**

TOXICIDADES	Reacción pustulo-papular	síntomas	impacto vida diaria	sobreinfeccion
Leve	Localizada	mínimamente	no	no
Moderada	Generalizada	prurito o fragilidad cutánea leve	mínimo	no
Severa	Generalizada	prurito o fragilidad cutánea severa	significativo	Sobreinfectado o con posibilidad de sibreinfección

TOXICIDAD	TRATAMIENTO	MODIFICACIÓN DOSIS IEGFR
LEVE	No requiere intervención Lavado de las zonas afectadas con jabón antiséptico dos veces al día.	No requiere
MODERADA	Hidrocortisona tópica al 1% o al 2.5% Clindamicina gel al 1% Doxiciclina 100 mg/24 h ó Minociclina 100 mg/24 h Si prurito: Antihistamínico tipo hidroxicina 25 mg/8 h Volver a valorar a las dos semanas	No requiere
SEVERA	Hidrocortisona tópica al 1% o al 2.5% Clindamicina gel al 1% Doxiciclina 100 mg/12 h ó Minociclina 100 mg/12 h Si prurito muy intenso hidroxicina 50 mg/8 h Volver a valorar a las dos semanas	Reducción dosis Si no mejora en 2-4 semanas STOP del tratamiento

1. *Lynch T et al. Epidermal growth factor recetor inhibitor associated cutaneous toxicities: an envolving paradigm in clinical management ¡. Oncologist 2007*
2. *Pinto C. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. Oncologist 2011*

Anti-EGFR

- **OTRAS TOXICIDADES**

1. Schrag D et al. Cetuximab therapy and syntomatic hypomagnesemia. J Natl Cancer Inst 2005
2. Inoue A et al. Severe acute intersticial pneumonia and Gefitinib. Lancet 2003

HIPOMAGENESEMIA:

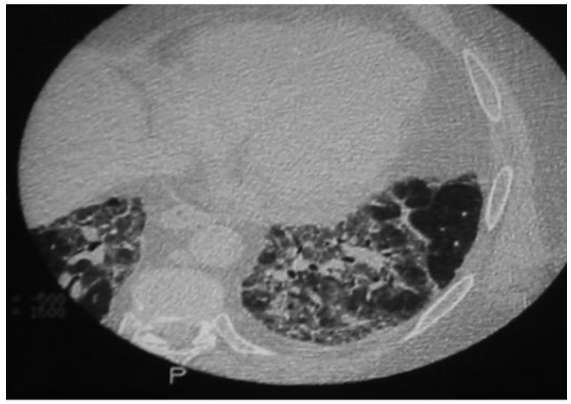
- Frecuente con los mAbs IEGFR
- Incidencia 22%-39%
- **SOLICITAR MEDICIÓN RUTINARIA DE MG Y SOSPECHAR ANTE DEBILIDAD**

DIRREA :

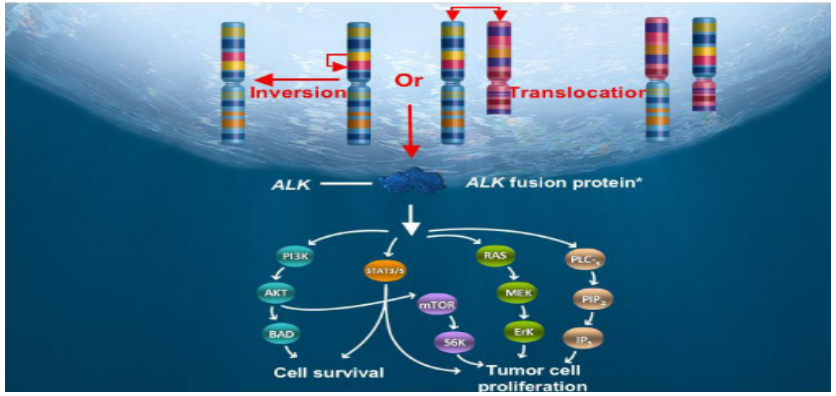
- Principal toxicidad limitante de dosis de TKI de EGFR y se potencia con la acción de otros fármacos
- Hasta 35% con Gefitinib

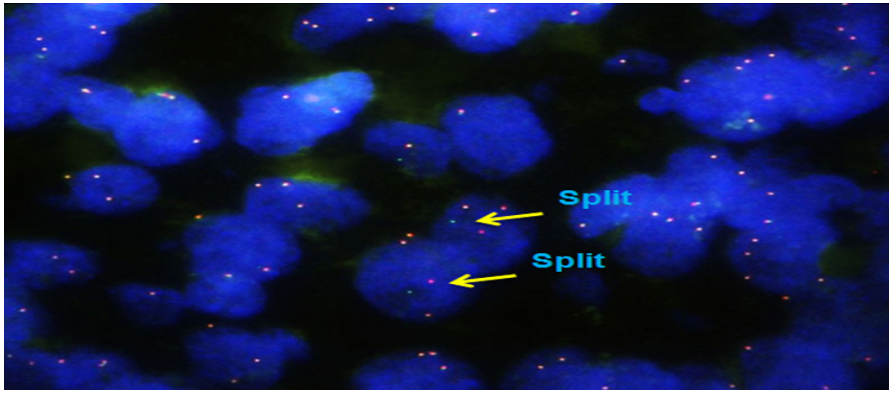
NEUMONITIS:

- Frecuente con los ITK de EGFR
- Principalmente **primeros 90 días de tto**
- **Neumonía intersticial de aparición aguda**
- **FR:** Historia de fibrosis pulmonar, tabaquismo o radioterapia torácica previa
- Manejo: interrupción del tratamiento, corticoterapia sistémica y excluir causa infecciosa



Inhibidores ALK





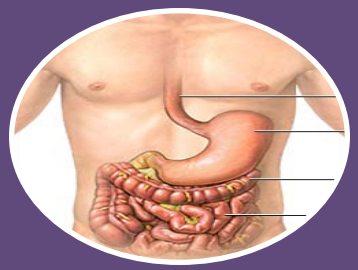
<u>INHIBIDOR MULTIQUINASA</u>:

- DEL RECEPTOR tirosina-quinasa ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de ALK).

- INHIBE TAMBIÉN la actividad tirosina-quinasa de los receptores MET y ROS-1.

Toxicidad inhibidores ALK

VISUALES

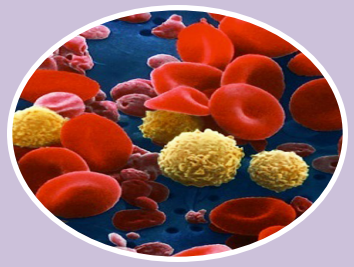


GASTROINTESTINALES

DIARREA
ESTREÑIMIENTO
NAUSEAS Y VOMITOS

NEUROLÓGICOS LEVES

MAREO Y DISGEUSIA
PERIFÉRICOS G1



HEMATOLÓGICOs

+ -

Alteraciones visuales

- Se producen en torno al 60% de los pacientes[1]
- Suelen aparecen en las 2 primeras semanas de tratamiento
- Suelen ser transitorios en la mayoría de los casos (hasta 60 segundos) con ningún o mínimo impacto en la calidad de vida [1]

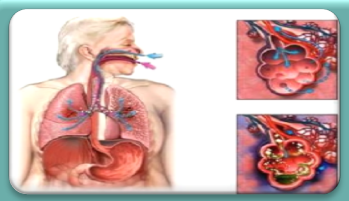
- LOS TRASTORNOS VISUALES INCLUYEN:
  - **DIPLOPIA**
  - **FOTOPSIA**
  - **VISIÓN BORROSA**
  - **DISMINUCIÓN DE AGUDEZA VISUAL**
  - **DESPRENDIMIENTO DE VÍTREO**

- **DEBE REMITIRSE AL OFTALMÓLOGO cuando las alteraciones visuales PERSISTAN O EMPEOREN, en caso de fotopsias y de alteraciones vítreas**
- **Los pacientes deben conocer estos posibles efectos, ser informados de síntomas y signos y de la actitud a tomar ante los mismos.**

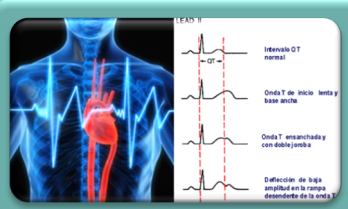
Toxicidades raras ALK

RAROS

HEPATOTOXICIDAD



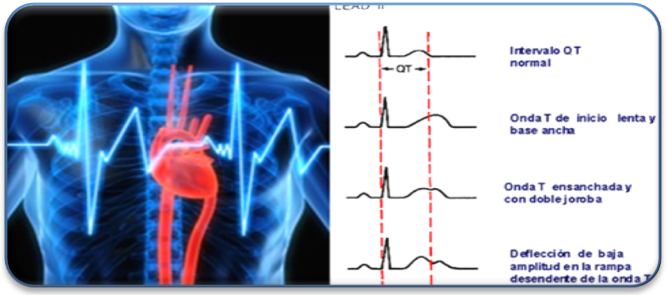
NEUMONITIS



PROLOGACIÓN DEL INTERVALO QT

Prolongación QT

XALKORI® Summary of Product Characteristics



FARMACOS CON efecto conocido de prolongación del intervalo QT:

SETRONES….domperidona
Antiarrítmicos de clase IA: quinidina, disopiramida]
Antiarrítmicos de clase III: amiodarona, sotalol,
dofetilida, ibutilida,
metadona,
cisaprida,
MACROLIDOS y FLOUROQUINOLONAS
AZOLES
Citalopram, haloperidol, clorpromacina

- Se ha observado prolongación del intervalo QT, aumentando así el riesgo de taquiarritmias ventriculares (Torsade de Pointes) o de muerte súbita.

En el caso de combinaciones de este tipo de medicamentos se debe realizar una monitorización con **EKG Y ELECTROLITOS.**
Se advertirá a los pacientes del riesgo, síntomas y actitud a seguir ante los mismos.

El riesgo aumenta en pacientes en tratamiento concomitante con antiarrítmicos o que prolonguen el QT y en aquellos con patología cardíaca de base , bradicardia o alteraciones electrolíticas (secundarias a diarrea o vómitos)