

Efectos adversos inmunológicos asociados a ipilimumab y su manejo

Por: Mauricio Lema Medina MD

Tipo de documento: Documento técnico - Clínica de Oncología Astorga / Medellín

Fecha 12.08.2012

## EFFECTOS ADVERSOS INMUNOLÓGICOS ASOCIADOS A IPILIMUMAB Y SU MANEJO

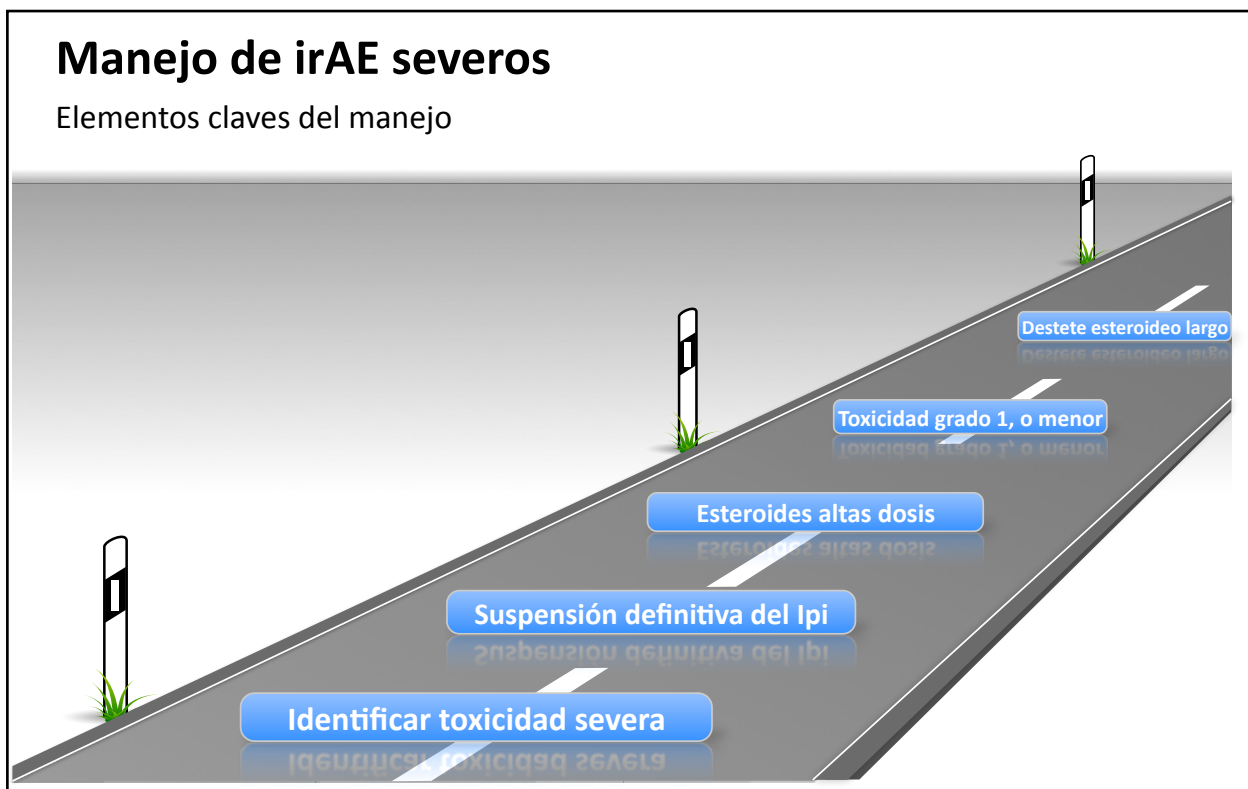
El Ipilimumab (Ipi) activa el sistema inmune para atacar las células tumorales y obtener control de la enfermedad con eficacia ya comprobada en melanoma metastásico (1). Con el advenimiento del Ipi, la comunidad oncológica se ha visto obligada a replantearse cuáles son los desenlaces importantes en los estudios clínicos, evaluación de respuestas (2) y el manejo de nuevos efectos secundarios. En este aparte se considerarán los efectos adversos inmunológicos (irAE, por sus siglas en inglés), y se basan en el artículo de revisión recientemente publicado (3), así como la conferencia impartida por el Dr. Sanjiv S. Argawala en el lanzamiento de Ipilimumab el día 11.08.2012, en Cartagena – Colombia.

Los irAE son causados por la activación inmunológica inapropiada contra los órganos del paciente, y se caracterizan por infiltración linfocitaria y liberación de citoquinas como TNF. Los irAE asociados a Ipi se observan en la mayoría de los pacientes tratados con Ipi dosis altas (10 mg/kg), con menor frecuencia a la dosis aprobada (3 mg/kg), y con aún menor frecuencia en dosis subterapéuticas (0.3 mg/kg). De hecho, casi un 85% de los pacientes tratados con Ipi exhiben algún irAE durante su tratamiento cuando se utiliza Ipi a dosis altas. De éstos, 25% limitan las dosis futuras. Sólo 7% de los pacientes tratados con Ipi con la dosis aprobada (3 mg/kg) exhiben irAE que limitan las dosis futuras. Es importante enfatizar que la dosis de Ipi aprobada en Colombia es 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 infusiones, y no parece haber señal de mayor eficacia con dosis más altas. Cualquier órgano puede ser inmunológicamente afectado en pacientes tratados con Ipi, pero el tracto gastrointestinal, hígado, piel, sistema nervioso central y órganos endocrinos son los más importantes por su frecuencia o gravedad. Otro aspecto con el que nos debemos familiarizar es el patrón de presentación de los irAE así: los irAE cutáneos ocurren típicamente a las 2-3 semanas de la administración del Ipi. Las toxicidades intestinales y hepáticas tienden a ocurrir en la semana 6-7 del tratamiento, y las toxicidades endocrinas tienden a ocurrir a partir de la semana 9.

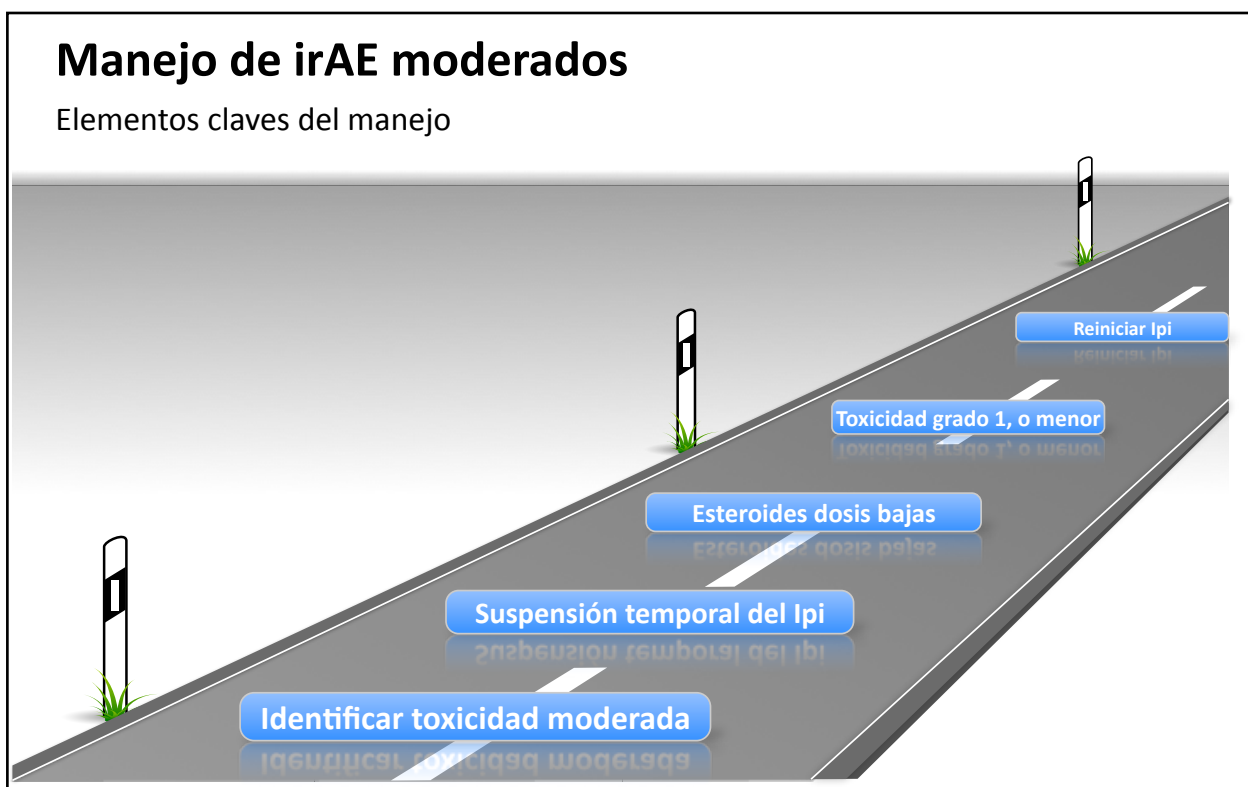
### **Principios de manejo de los efectos adversos inmunológicos asociados a Ipilimumab**

BMS ha publicado unos algoritmos detallados para el manejo de los irAE asociados al Ipi (4). Sin embargo, estos algoritmos pueden ser simplificados sin poner en peligro al paciente si se siguen las siguientes reglas generales (Figuras 1 y 2):

1. Identificar los irAE.
2. Establecer su severidad (Tabla 1). En general, se consideran severas las toxicidades grado 3 y 4; y moderadas las toxicidades grado 2 (así como la toxicidad cutánea grado 3).
3. Seguir las siguientes guías generales para toxicidad severa y moderada.
  - 3.1. Para irAE severos se debe: 1. Suspender DEFINITIVAMENTE el Ipi, 2. Iniciar Esteroides a altas dosis (Prednisona 1-2 mg/kg, día) hasta que la toxicidad sea grado 1 o menos, 3. Cuando el punto 2 se satisfaga, iniciar un destete lento de los esteroides – usualmente durante 1 mes.
  - 3.2. Para irAE moderados se debe: 1. Suspender temporalmente el Ipi, 2. Iniciar esteroides a bajas dosis (Prednisona 0.5 mg/kg, día) en curso corto, hasta que la toxicidad sea grado 1, o menos, 3. Reiniciar Ipi cuando se satisfaga el punto 2, siempre y cuando el intervalo entre el inicio del tratamiento con Ipi y la resolución del punto 2 no sea mayor de 16 semanas (16 semanas es el tiempo máximo para la administración de las 4 dosis de Ipi).



**Figura 1.** Principios generales de manejo de irAE severos. Se debe suspender definitivamente el Ipi; la dosis de esteroides es alta (prednisona 1-2 mg/kg/día), seguida por un destete largo (al menos 1 mes)



**Figura 2.** Principios generales de manejo de irAE moderados. Se suspende el Ipi hasta que la toxicidad sea controlada con un curso corto de esteroides a dosis bajas (prednisona 0.5 mg/kg/día).

### **Toxicidad cutánea y mucosal**

Exantemas máculopapulares generalizados son la toxicidad cutánea más común asociada a Ipi (47-68%). La inmensa mayoría son leves (grado 1) o moderadas (grado 2 y 3). Sólo 4% son severos (grado 4), incluyendo un 1% que desarrollan síndrome de Stevens-Johnson. Para toxicidad grado 1, se recomiendan esteroides tópicos (crema de betametasona tópica 0.1%), cremas basadas en úrea, antihistamínicos orales, y no requieren suspensión del Ipi. Para toxicidades grado 2 y 3, se debe retrasar la siguiente dosis de Ipi hasta que la toxicidad sea grado 1, y considerar la adición de curso de Prednisona oral 1 mg/kg con destete durante el mes. En la toxicidad cutánea grado 4 se siguen los principios ya esbozados: se debe suspender definitivamente el Ipi, e iniciar esteroides orales en dosis altas y con destete lento.

### **Diarrea y colitis**

También muy común, la diarrea ocurre en el 44% de los pacientes tratados con Ipi. Toxicidad grado 3 o más, se observa en 12-18% en los diferentes estudios. El peligro de obstrucción o perforación intestinal ha sido causa de mortalidad en los estudios clínicos con Ipi, y se requiere de un manejo agresivo en las fases tempranas de la toxicidad para evitar que se progrese a complicaciones mayores. Para efectos del irAE por Ipi se define diarrea grado 1 como un incremento en el número de deposiciones de 1-2 por día por encima del basal del paciente. Se considera diarrea moderada (grado 2) cuando el incremento es 3-6 movimientos intestinales adicionales por día. Se considera diarrea severa (grado 3 y 4) el incremento de 7 deposiciones adicionales por día o más por encima del basal del paciente. Para toxicidad grado 1, se recomienda loperamida e hidratación oral, sin suspender la dosis de Ipi. Para toxicidad moderada, se recomienda loperamida, hidratación oral, suspensión temporal del Ipi hasta que la diarrea sea grado 1 o menor, prednisona 0.5 mg/kg/día hasta mejoría de la diarrea a grado 1 o menor. La toxicidad severa requiere de la discontinuación definitiva del Ipi, el inicio de prednisona 1-2 mg/kg por día hasta que la diarrea sea grado 1 o menos, seguido por un destete largo – de al menos un mes. En caso de que no haya resolución de la diarrea severa con los esteroides tome más de 2-3 días, se recomienda iniciar Infliximab 5 mg/kg cada 2 semanas.

### **Hepatotoxicidad**

Ocurre en 3-9% de los pacientes tratados con Ipi. Se define como hepatotoxicidad severa el incremento de aminotransferasa a 5 veces o más del valor superior de lo normal, o incremento de bilirrubina 3 veces o más del valor superior de lo normal. Se considera hepatotoxicidad moderada el incremento de 2.5-5 o 1.5-3 veces el valor superior de lo normal de aminotransferasas o bilirrubina, respectivamente. El manejo de las toxicidades severas y moderadas es exactamente el estipulado en los principios generales de manejo de irAE ya mencionados. Es importante recordar que el infliximab es potencialmente hepatotóxico y no debe ser utilizado en pacientes que exhiben hepatotoxicidad. Cuando la toxicidad severa no se resuelve rápidamente con esteroides, se recomienda el uso de mifofenolato mofetil 500 mg vía oral cada 12 horas.

### **Hipofisitis y otras endocrinopatías**

La hipofisitis es relativamente rara (1%), pero potencialmente importante para los pacientes tratados en Ipi. Usualmente ocurre en la semana 6 después de iniciado el tratamiento, y se caracteriza por cefalea, náuseas, vértigo, cambios en el comportamiento, cambios visuales y debilidad. El diagnóstico diferencial es metástasis cerebral. Se estudia con una RM contrastada de cráneo, estudios hormonales que evalúen los ejes tiroideos, adrenales, prolactina y gonadales (ie, cortisol sérico en la mañana, ACTH, T3 libre, T4 libre, TSH, testosterona en varones, FSH / LH y Prolactina en mujeres, electrolitos como Potasio y Sodio). La hipofisitis es una toxicidad severa, y debe ser manejada en forma apropiada como ya ha sido estipulado. También deben ser manejadas las endocrinopatías que se derivan de ésta que pueden ser definitivas.

<b>Toxicidad</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Exantema pápulo/pustular o acneiforme</b>	<10% de SC	10-30% de SC	Más de 30% de SC, o sobreinfección leve	<b>Sobreinfección que requiere antibióticos parenterales</b>
<b>Exantema máculopapular</b>	< 10% de SC	10-30% de SC	Más de 30% de SC	-
<b>Síndrome de Stevens-Johnson</b>			Menos del 10% SC con signos EPDE/M	<b>10-30% de SC con signos EPDME/M</b>
<b>NET</b>				<b>&gt;30% de SC con signos EPDME/M</b>
<b>Diarrea</b>	> 4 deposiciones PEB/día	4-6 deposiciones PEB/día	<b>7 o más deposiciones PEB/día</b>	<b>Que amenaza la vida: requiere de intervención urgente</b>
<b>Colitis</b>	Asintomática	Dolor abdominal, deposiciones mucosas o con sangre	<b>Requiere manejo médico o cambios en los hábitos intestinales o signos peritoneales</b>	<b>Que amenaza la vida: requiere de intervención urgente</b>
<b>Bilirrubina</b>	< 1.5 veces el LSN	1.5-3 veces el LSN	<b>3-10 veces el LSN</b>	<b>&gt;10 veces el LSN</b>
<b>AST/ALT*</b>	< 2.5 veces el LSN	2.5-5 veces el LSN	<b>5-20 veces el LSN</b>	<b>&gt; 20 veces el LSN</b>
<b>Hipofisitis*</b>				<b>Presente</b>
<b>Endocrinopatía*</b>	Asintomática	Requiere manejo médico	<b>Severa, requiere de hospitalización</b>	<b>Que amenaza la vida: requiere de intervención urgente</b>

**Tabla 1.** Criterios Comunes de Eventos Adversos Seleccionados (tomada de la Versión 4, 2010 - CTCAEV4 (5)). En **NEGRITA** las toxicidades severas. \*: clasificación adoptada por los investigadores en los estudios de Ipilimumab, pero difieren levemente de la CTCAE V4. SC: superficie corporal; EPDE/M: eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico o mucoso; NET: Necrosis epidérmica tóxica; PEB: Por encima de la basal; LSN: límite superior de lo normal

Tiroiditis, adrenalitis y otras irAE contra los órganos endocrinos pueden ocurrir con el Ipi. Se consideran severas aquellas que requieran de manejo urgente u hospitalización, y moderadas aquellas que sólo requieren de terapia de reemplazo hormonal (o terapia oral electiva, exclusivamente). Algunas de ellas pueden ser definitivas, y ello debe ser explicado al paciente antes de iniciar terapia con Ipi. En general, se considera que las endocrinopatías moderadas no requieren de suspensión de la dosis de Ipi, ni el uso de esteroides.

### **Otros irAE asociados al Ipi**

Los siguientes irAE son observados con Ipi con frecuencias menores de 1%: Episcleritis/Uveitis, Linfadenopatía/Síndrome similar a sarcoidosis, Pancreatitis, y Neuropatía. Se han descrito casos aislados de Guillain-Barré, Miastenia-gravis que deben ser tratados como toxicidad severa por Ipi y con las medidas apropiadas para su manejo (3).

## irRC= Immune-related response criteria

**Carga Tumoral** = SPD lesiones índices + **SPD lesiones nuevas**

- **irCR**: desaparición de todas las lesiones (confirmar a las 4 semanas)
- **irPR**: disminución en 50% en carga tumoral (confirmar a las 4 semanas)
- **irSD**: no cumple criterios para CR o PR
- **irPD**: aumento en 25% en carga tumoral (confirmar a las 4 semanas)

SPD=Suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares mayores de las lesiones  
CR= Respuesta completa, PR=Respuesta parcial, SD=Enfermedad estable, PD=Progresión

Wolchok J D et al. Clin Cancer Res 2009;15:7412-7420

**Tabla 2.** Criterios de respuesta de terapias inmunológicas (Cortesía del Dr. Iván Martínez Forero)

### **Pseudoprogresión tumoral como irAE**

La activación inmunológica inducida por el Ipi puede causar infiltración por células inmunes e inflamatorias en los sitios tumorales causando un incremento transitorio en el tamaño de las lesiones en las imágenes. Además, durante el tratamiento con Ipi, pueden aparecer nuevas lesiones que no necesariamente indican progresión de la enfermedad. Por estas razones los criterios clásicos de RECIST no se consideran válidos para la adjudicación de progresión en pacientes tratados con Ipi. En consecuencia, se han promulgado los criterios de respuesta relacionados a terapia inmunológica (irRC, por sus siglas en inglés)(2). Los irRC admiten un incremento de hasta el 25% de la carga tumoral (incluyendo nuevas lesiones) al compararla con la carga tumoral basal sin considerarlo progresión de la enfermedad (Tabla 2). Para evitar confusiones, se recomienda postergar las imágenes que adjudican respuesta hasta la semana 12, a menos que haya razones importantes para hacerlo antes.

### **Referencias**

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 363:711–723
2. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. Clin Cancer Res 15:7412–7420
3. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. (2012) Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. J Clin Oncol Jul 20, 2012:2691-2697
4. Bristol-Myers Squibb YERVOY (ipilimumab): Serious and fatal immune-mediated adverse reactions—YERVOY Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) <http://www.yervoy.com/hcp/remms.aspx>

5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4, 2009.  
[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

#### **Bitácora de cambios**

1. Pedro Alejandro Reyes Almario sugirió que se clarificara la dosis correcta de 3 mg/kg (12.08.2012).
2. Iván Martínez Forero suministró la tabla 1, que corregía la versión original que no incluía las sumas de los productos biperpendiculares de las lesiones, sino la suma de los diámetros mayores (12.08.2012)
3. Se agregan las figuras 1 y 2 (12.08.2012).
4. Se hacen cambios menores de estilo y se adiciona la tabla 1 de criterios de terminología común de eventos adversos seleccionados (referencia 5). La antigua tabla 1 pasa a ser tabla 2 (20.08.2012).