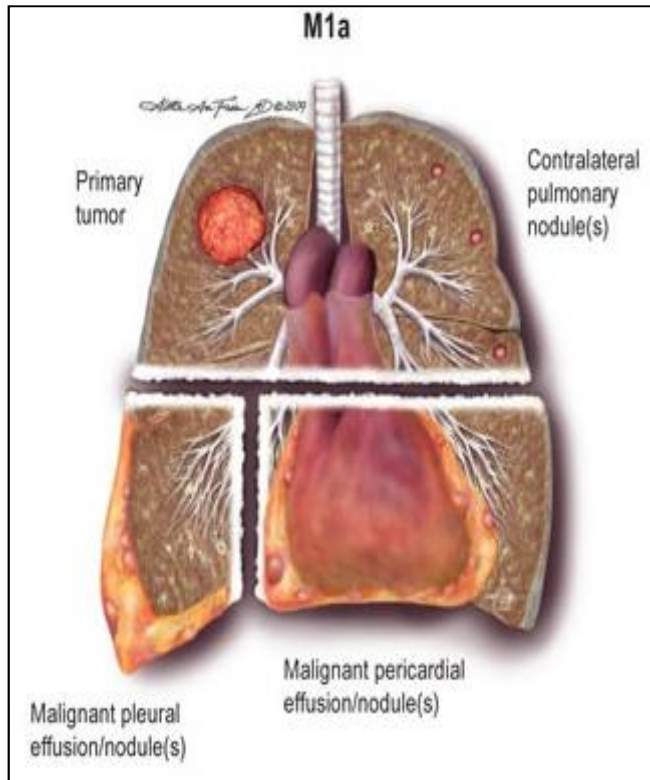


TOXICIDAD DE LAS NUEVAS DIANAS EN CÁNCER DE PULMÓN



Cristina Caballero Díaz
CHGUV

INTRODUCCION

- “**Target**”: Fármaco que actúa directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en proliferación y crecimiento de células tumorales:
- Gran variedad de moléculas:
 - Proteínas 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 DESCONOCIDO

INTRODUCCION



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

En estos años hemos aprendido...

Dosis

1. La duración del tratamiento es importante
2. La dosis es importante
3. Tanto duración como dosis dependen de:

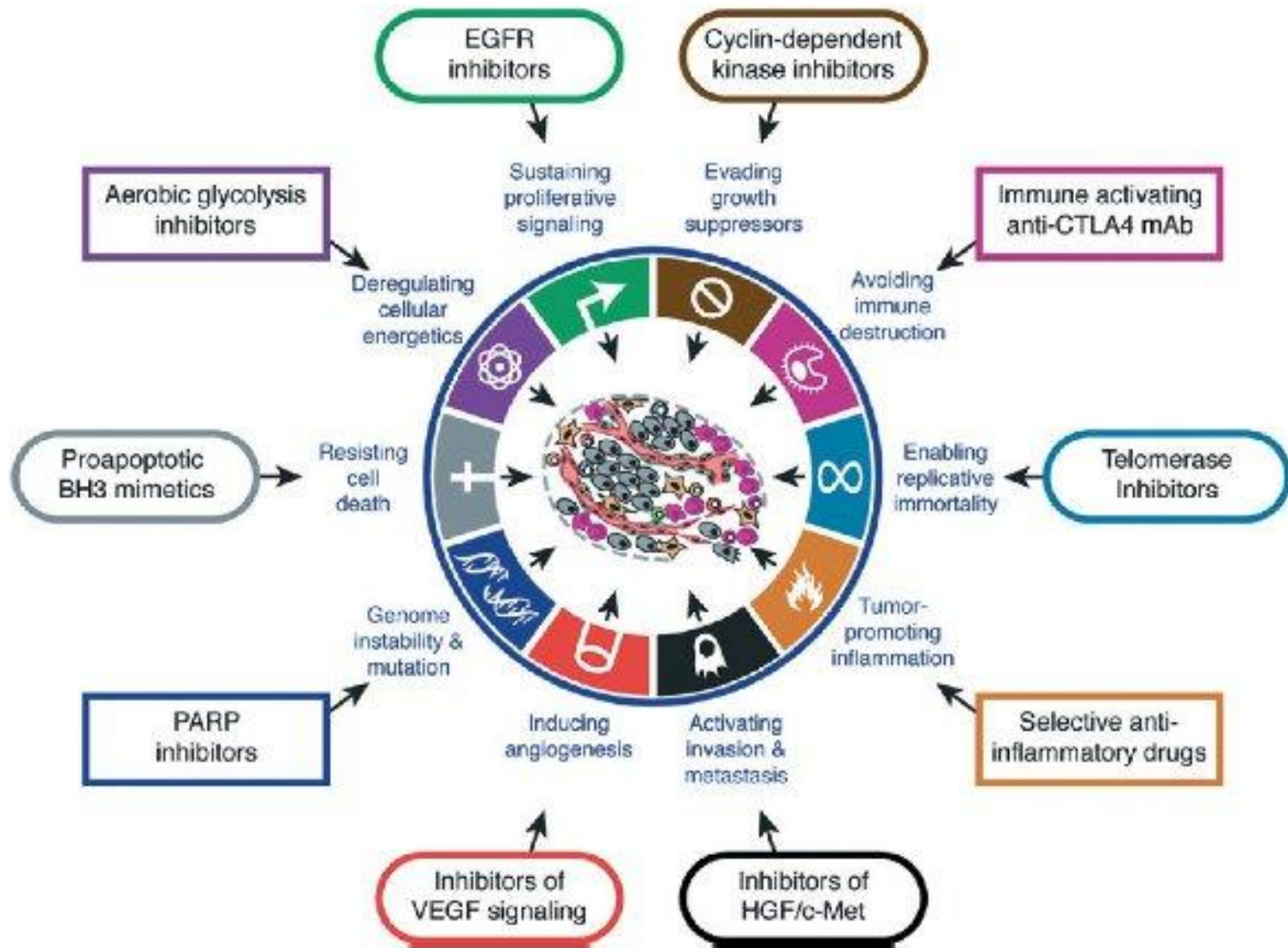
MANEJO ADECUADO DEL TRATAMIENTO

COMO EVITAR REDUCCIÓN DE DOSIS E INTERRUPCIÓN DEL TTO

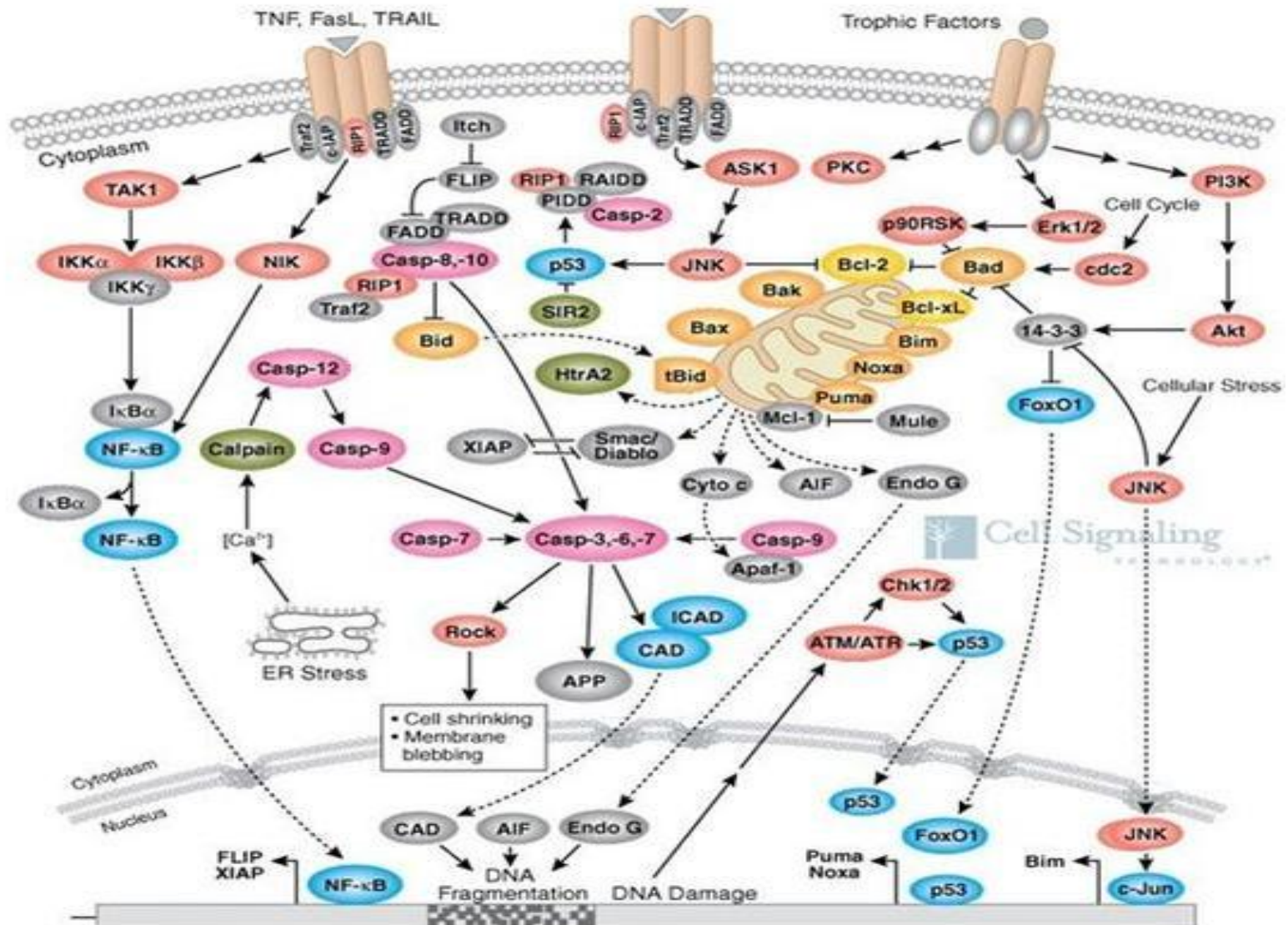
- Educación al paciente
 - Información sobre los efectos secundarios y expectativas de eficacia del tratamiento
- Soporte intensivo durante los 2-3 primeros meses
- Medidas profilácticas
- Manejo adecuado de los efectos secundarios cuando ocurren
- Algunas toxicidades no pueden privar al paciente de los tratamientos diana más beneficiosos

**MANEJO PREVENTIVO Y ADECUADO DE LOS EFECTOS
SECUNDARIOS**

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN



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
	Proteína 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	
INHIBIDORES M-TOR		Everolimus Temsirrolimus
INHIBIDORES B-RAF		Vemurafenib
INHIBIDORES PROTEOSOMA		Bortezonib
INHIBIDORES ALK		Crizotinib

**15 MINUTOS PARA HABLAR DE LA TOXICIDAD
DE > 20 FÁRMACOS...**

**FARMACOS Y LISTADO DE
TODOS SUS EFECTOS
SECUNDARIOS**



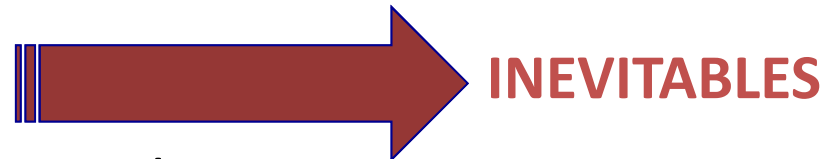
**AGRUPAR POR EFECTOS
SECUNDARIOS Y
NOMBRAR FÁRMACOS**

**QUE COSAS NO SE ME PUEDEN OLVIDAR CUANDO
UTILIZO ALGUNOS DE ESTOS FÁRMACOS**

TOXICIDAD: GENERALIDADES

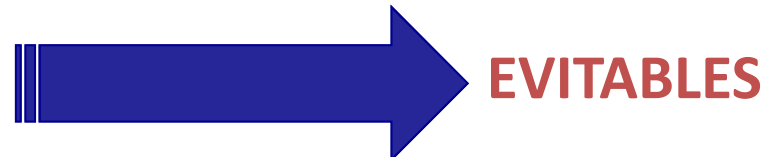
- **Mechanism-Based Toxicities** (“de clase”) : inherentes a la vía de señal afecta. *Ej. Rash asociado a inhibidores del EGFR o hipertensión con los inhibidores del VEGFR.*

- Por definición la toxicidad es compartida por todos los agentes que finalmente inhiben una diana específica

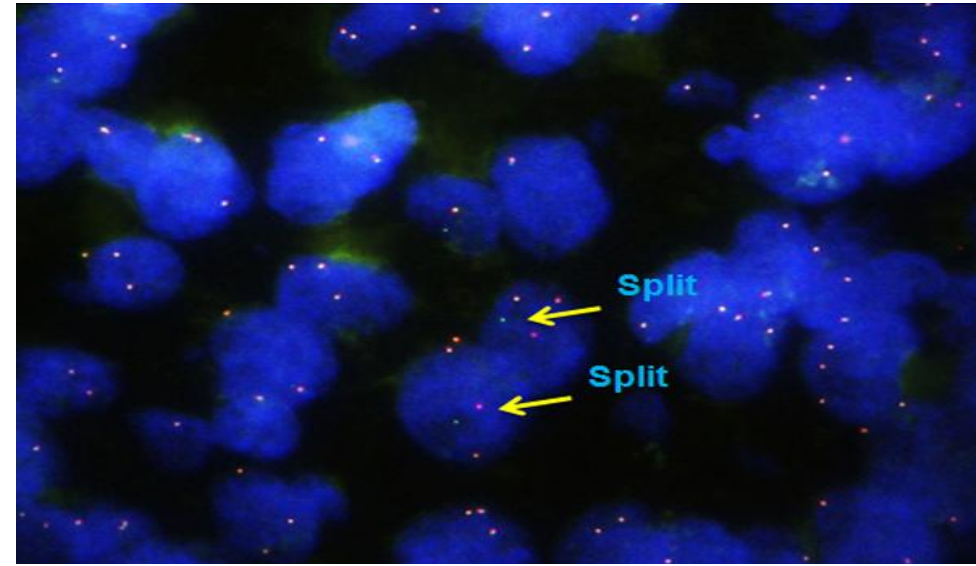
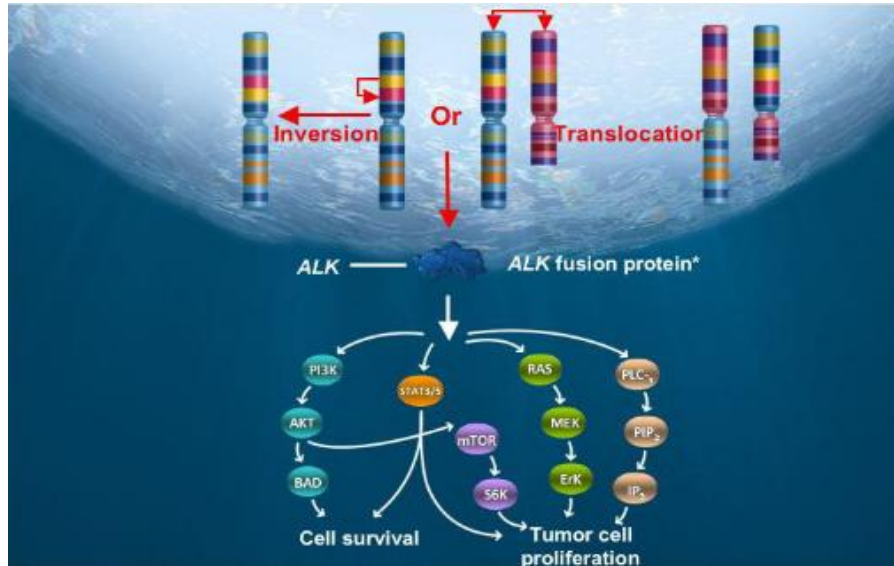


- **Off-Target Toxicities** : generalmente se observan cuando existe inhibición de otras dianas no intencionadas.

- Típicamente estas dianas no intencionadas comparten estructuras o residuos con las dianas intencionadas.



TOXICIDAD INHIBIDORES ALK



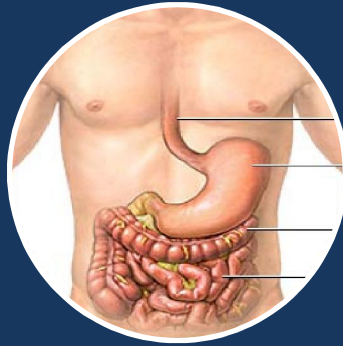
INHIBIDOR MULTIQUINASA:

- 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.

ALK: TOXICIDAD MÁS FRECUENTES



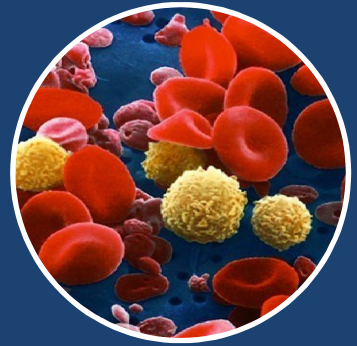
VISUALES



GASTROINTESTINALES



NEUROLÓGICOS
LEVES



HEMATOLÓGICOS





ALTERACIONES VISUALES

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
- **Deben adoptar precauciones especiales al conducir o utilizar máquinas**
- **Los pacientes deben conocer estos posibles efectos, ser informados de síntomas y signos y de la actitud a tomar ante los mismos.**

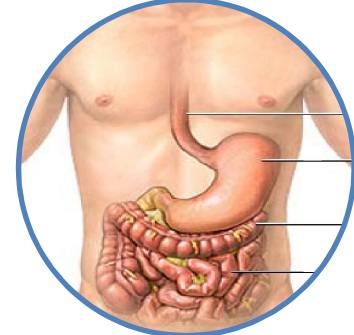
● SE PRODUCEN EN TORNO AL 60% DE LOS PACIENTES¹

● SUELEN APARECER 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

¹Scagliotti G, et al. *Eur J Cancer* 2012;48(7):961–73

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES



- FRECUENTES, habitualmente de grado 1
- Los más habituales son:
 - Nauseas
 - Diarrea
 - Vómitos
 - Estreñimiento
- Suelen aparecer de forma precoz, con una media de aparición de 2 días¹

¹Scagliotti G, et al. *EJC* 2012;48:961–73

XALKORI® Summary of Product Characteristics

Tratamiento de soporte sintomático con antieméticos, antidiarréicos o laxantes, según proceda

EFECTOS LEVES SOBRE SISTEMA NERVIOSO



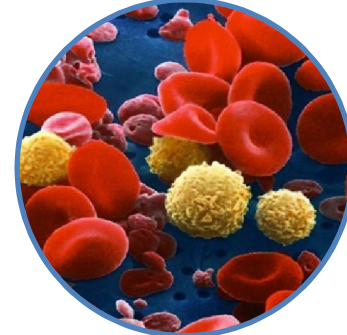
Neuropatías (fundamentalmente periféricas):

- PROFILE 1001: 9% de los pacientes
- PROFILE 1005: 13% de los pacientes
- Mayoritariamente de grado 1

También se comunicó mareo y disgeusia (grado 1/2)

Aquellos pacientes con mareo deben tomar precauciones con la conducción y utilización de máquinas

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS



Se han observado alteraciones hematológicas en algunos pacientes que recibieron XALKORI® en los estudios de registro

XALKORI® Summary of Product Characteristics

MODIFICACIÓN DE DOSIS EN FUNCIÓN TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

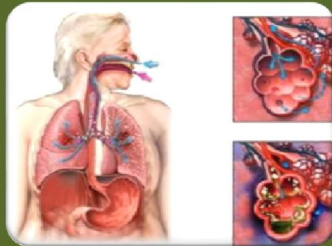
Grado 3	Interrumpir hasta recuperación a Grado ≤ 2 , luego reanudar a la misma dosis
Grado 4	Interrumpir hasta recuperación a Grado ≤ 2, luego reanudar a 200 mg/12 h En caso de que reaparezca, se suspenderá hasta recuperación a Grado ≤ 2, y se reiniciará entonces a 250 mg una vez al día. Se suspenderá de manera permanente en caso de nueva recurrencia de grado 4.

Debe realizar hemograma completo con recuento según esté indicado clínicamente, con más frecuencia en caso de toxicidad de grado 3 o 4, fiebre o en presencia de infecciones.

REACCIONES ADVERSAS RARAS



HEPATOTOXICIDAD



NEUMONITIS



PROLOGACIÓN DEL INTERVALO QT

R
A
R
O
S

AUMENTO TRANSAMINASAS



- SE PRODUJO HEPATOTOXICIDAD con desenlace mortal en $<1\%$
- La elevación concomitante de ALT $> 3 \times$ LSN y de bilirrubina total $> 2 \times$ LSN sin elevación de la fosfatasa alcalina: en $< 1\%$
- La elevación de ALT de grado 3 ó 4 (habitualmente asintomáticas):
 - PROFILE 1001: 6% DE LOS PACIENTES
 - PROFILE 1005 : 8% DE LOS PACIENTES
- La elevación de transaminasas se produjo habitualmente en los 2 primeros meses de tratamiento.

Debe monitorizarse la función hepática (ALT, AST, y bilirrubina total) dos veces al mes durante los 2 primeros meses, posteriormente mensual y según esté indicado clínicamente, y con más frecuencia en caso de elevaciones de grado 2,3 ó 4.

MODIFICACIÓN DE DOSIS EN FUNCIÓN DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA

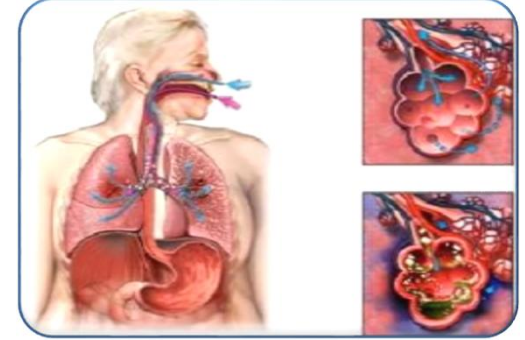
Elevación ALT o AST de grado 3 ó 4 con bilirrubina total de Grado ≤ 1

- Interrumpir hasta recuperación a Grado ≤ 1 o a la basal, reanudando a 200 mg/12 horas*
- En caso de que reaparezca, se suspenderá hasta recuperación a Grado ≤ 1 , y se reiniciará entonces a 250 mg una vez al día.
- Se suspenderá de manera permanente en caso de nueva recurrencia de grado 4.

Elevación de ALT o AST de grado 2, 3 ó 4 con elevación concomitante de bilirrubina de grado 2, 3 ó 4 (en ausencia de colostasis o hemólisis)

- **INTERRUMPIR PERMANENTEMENTE**

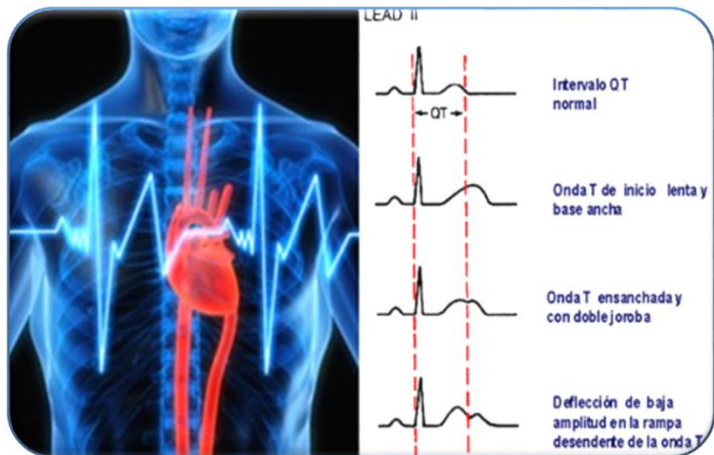
NEUMONITIS



- XALKORI® se ha asociado a neumonitis severa, potencialmente mortal en el 1% de los casos en los estudios de registro
- Suele aparecer en los 2 primeros meses de tratamiento

- DEBEN MONITORIZARSE LOS síntomas pulmonares sugestivos de neumonitis
- XALKORI® debe interrumpirse cuando se sospeche neumonitis y SUSPENDERSE PERMANENTEMENTE en caso de se diagnostique neumonitis secundaria al tratamiento*

*Secundaria al tratamiento; no atribuible a progresión del CPNPC, otra patología pulmonar, infección o por radiación



PROLONGACIÓN QT

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

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)

FARMACOS CON efecto conocido de prolongación del intervalo QT:

- Antiarrítmicos de clase IA: quinidina, disopiramida]
- Antiarrítmicos de clase III: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida,
- metadona,
- cisaprida,
- moxifloxacino,
- antipsicóticos,
- otros

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.

GRADACIÓN DE TOXICIDAD DEL INTERVALO QT

Table 2 QTc interval-related toxicity grading

QTc prolongation grade	Definition
1	QTc >450 but ≤470 ms
2	QTc >470 but ≤500 ms and/or an increase of ≥60 ms from baseline QTc
3	QTc >500 ms
4	QTc >500 ms with life-threatening signs or symptoms (i.e., arrhythmia, CHF, hypotension, shock, syncope, TdP)
5	Death

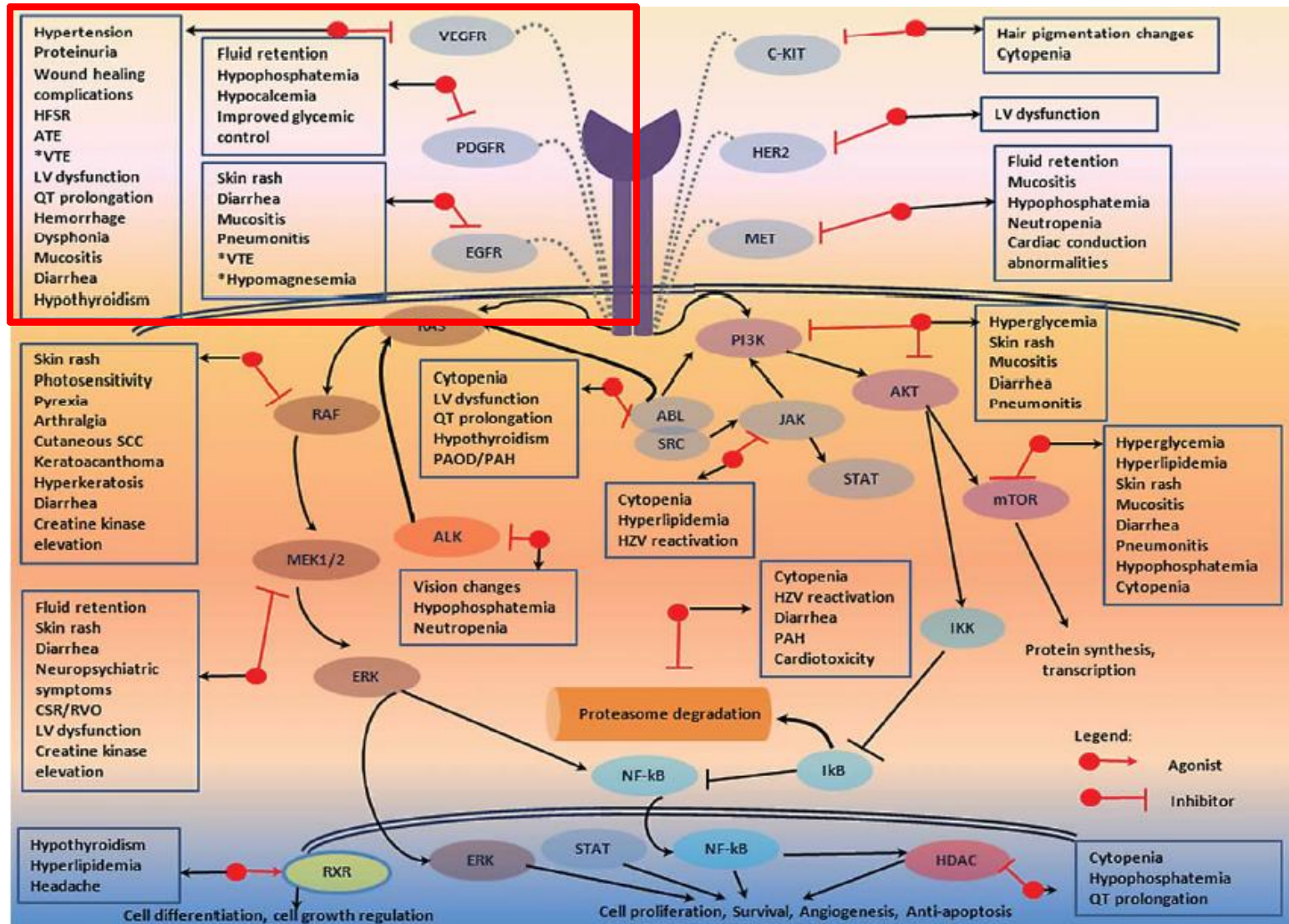
CHF, congestive heart failure; QTc, rate-corrected QT interval; TdP, torsade de pointes.

Data from the National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, 9 August 2006 <<http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/>>.

PROPUESTA DE MODIFICACIÓN DE LA DOSIS EN FUNCIÓN DE LA PROLONGACIÓN DEL QT

Valor QTc	Modificación de la dosis recomendada
QTc > 500 ms al comienzo	No se recomienda el tratamiento
QTc aumenta por encima de > 500 ms y cambios > 60 ms de los valores de pretratamiento	Interrumpir de forma permanente
1ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de < 60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Reducir la dosis a 200 mg/12h (o a 250 mg al día si ya ha sido disminuída por otras causas)
2ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de < 60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Reducir la dosis a 250 mg al día (o interrumpir de forma permanente si ya ha sido disminuída a 250 mg al día)
3ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de < 60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir de forma permanente

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS



TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS

- EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES



EFFECTO ADVERSO	BEVACIZUMAB	SOREFENIB	SUNITINIB	PAZOPANIB	AXITINIB	NINTEDANIB
HTA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PROTEINURIA	SI	NO	SI	SI	SI	NO
EFFECTOS 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	NO
HIPOTIROIDISMO	NO	NO	SI	SI	SI	NO
TOXICIDAD CARDIACA	NO	SI	SI	SI	NO	NO

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

• HIPERTENSIÓN

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

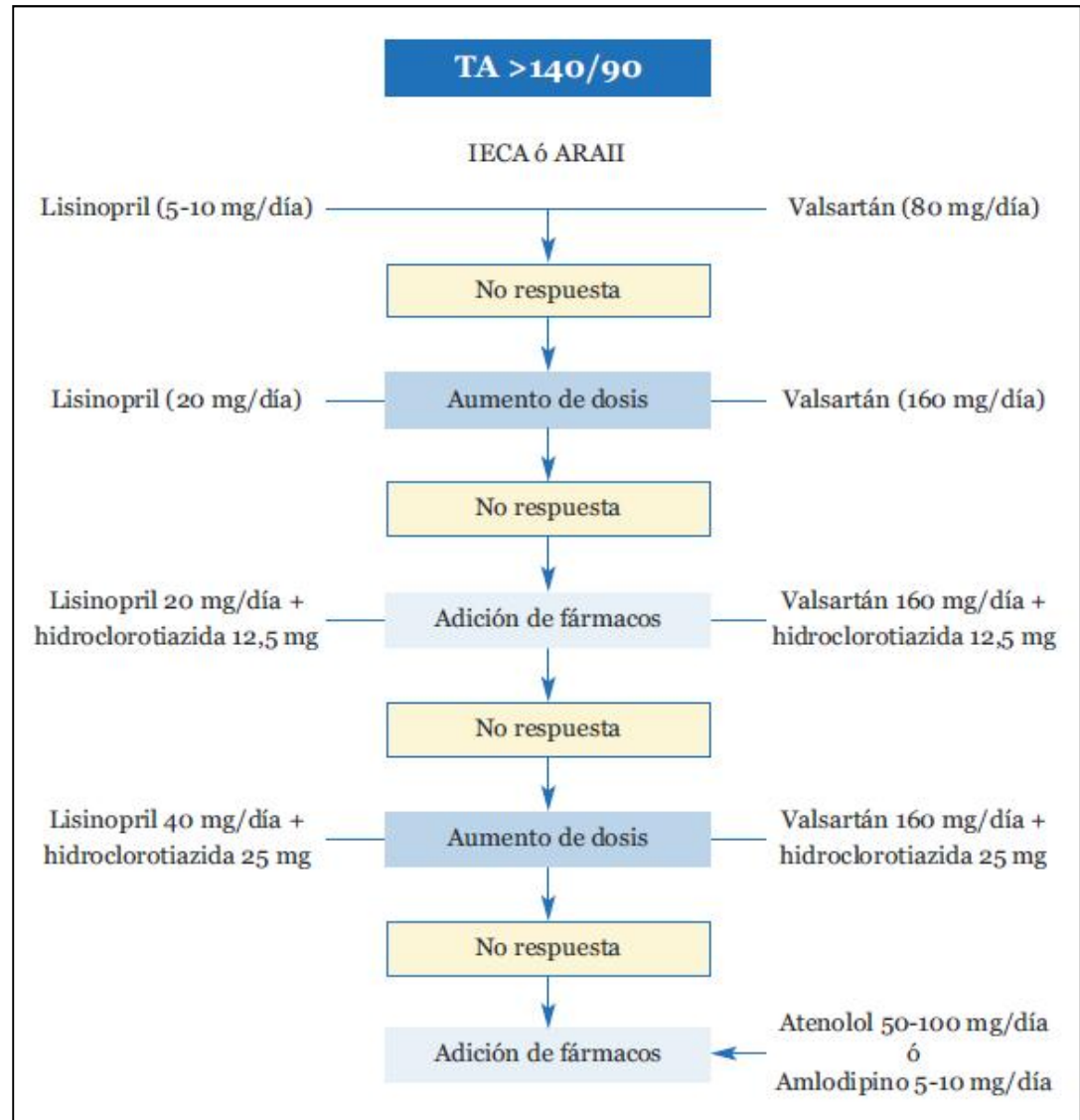
RECOMENDACIONES GENERALES

- 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

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%

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

ALGORITMO DE TRATAMIENTO.



TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

• AC MONOCLONALES: BEVACIZUMAB

1.Shord SS et al. Understanding 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: interrupción 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 i, 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

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

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

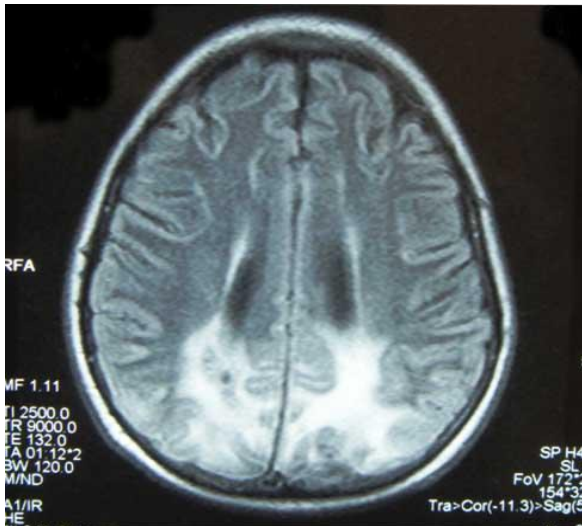
• AC MONOCLONALES: BEVACIZUMAB

TROMBOEMBOLISMO:

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

TRASTORNO CICATRIZACIÓN:

- **Incidencia: 13%**
- FR:
 - < 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**

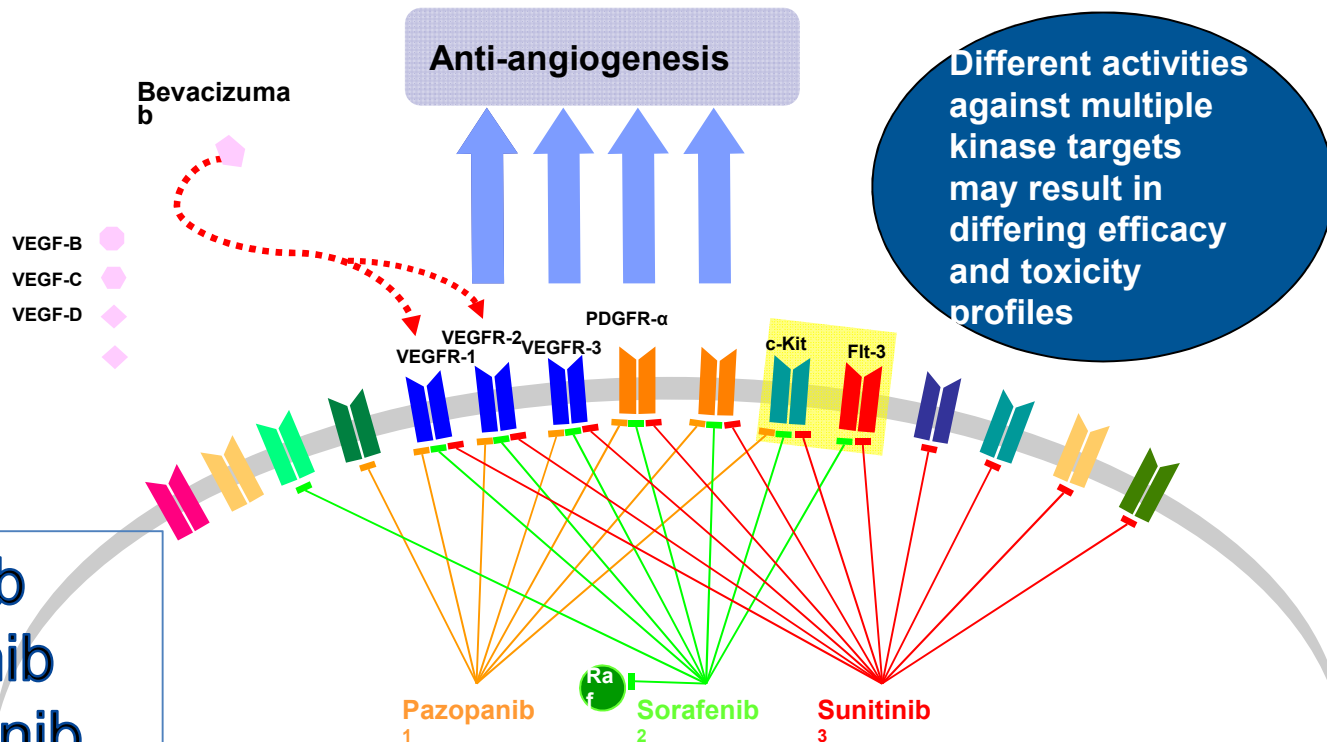


SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE:

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

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

- INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (TKI)



- Sunitinib
- Sorafenib
- Pazopanib
- Axitinib
- Regorafenib
- Nintedanib

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

• INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (TKI)

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%). Poco frecuente con Nintedanib
- 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**



TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

• INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (TKI)

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

MUCOSITIS :

- Incidencia : **10-30% (2% grado 3-4)**
- En ocasiones estomatitis funcional sin lesiones aparentes
- Mejoran durante el descanso
- Importante: Higiene bucal y enjuagues con colutorios sin alcohol o anestésicos tópicos



DIARREA :

- Incidencia: **Hasta 59% (3-5% grado 3-4)**
- **Toxicidad más frecuente con Nintedanib 43,4 % (6,3% grado 3-4)**
- Importante **EDUCAR A PACIENTE**: manejo dietético y médico
- Evitar laxantes, fibra y otros factores que contribuyen
- Responde bien a hidratación y antidiarreicos (loperamida)

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

- **INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (TKI)**

REACCIÓN ADVERSA	AJUSTE DOSIS
Diarrea > o = grado 2 durante más de 7 días a pesar de tratamiento antidiarreico	Interrupción de dosis Tras recuperar a nivel 1 o basal reducción de la dosis a 150 mg 2 veces al día Si es necesario segunda reducción a dosis 100 mg/bid
Diarrea > o = grado 3	
Vómitos > grado 2 Nauseas > grado 3 pese a tratamiento antiemético	

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

TOXICIDAD CARDIACA:

- Clínicamente relevante es muy poco frecuente
- Principal: **DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA (12% sunitinib)** pero solo 1-2% grado 3-4
- **27% de los pacientes descenso FEVI**
- Arritmias: bradicardia y prolongación de PR y QT < 1%. No se han visto en estudios pivotaes con Nintedanib

PREVENCIÓN:

- **ANTES DE COMENZAR TTO EEG Y FEVI**
- Durante tratamiento **MONITORIZACIÓN TRIMESTRAL DE FEVI**

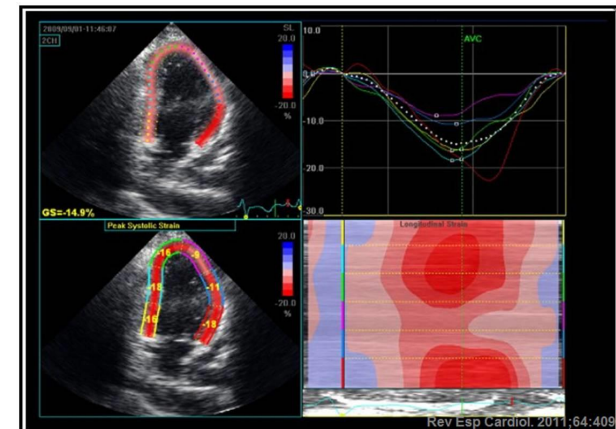
TRATAMIENTO:

- IECAs y betabloqueantes.
- FUROSEMIDA



NO UTILIZAR FÁRMACOS QUE PROLONGUEN INTERVALO QT

1. Kollmannsberger C et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007



TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

Rini BI et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst 2007

• INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (TKI)

HIPOTIROIDISMO:

- Niveles anormales de TSH **60%** de los pacientes con Sunitinib y un **30%** desarrollan hipotiroidismo primario y persistente
- Se ha descrito de forma precoz: 1^a-2^a semana de inicio pero la incidencia se incrementa progresivamente
- Hipotiroidismo durante los 2 primeros meses: FACTOR PREDICTIVO INDEPENDIENTE DE SUPERVIVENCIA
- CLINICA INESPECÍFICA: astenia, anorexia, edema, retención de líquidos e intolerancia al frío. **IMPORTANTE SOSPECHAR**

PREVENCIÓN:

SOLICITAR **HORMONAS TIROIDEAS (TSH Y T4)** EN TODOS LOS PACIENTES ANTES DE COMENZAR EL TTO Y CADA 2-3 MESES

TRATAMIENTO:

Iniciar tratamiento con Levotiroxina con TSH > 10 mU/l o SIGNOS

TOXICIDAD ANTIANGIOGÉNICOS:

AUMENTO DE LAS TRANSAMINASAS CON NINTEDANIB

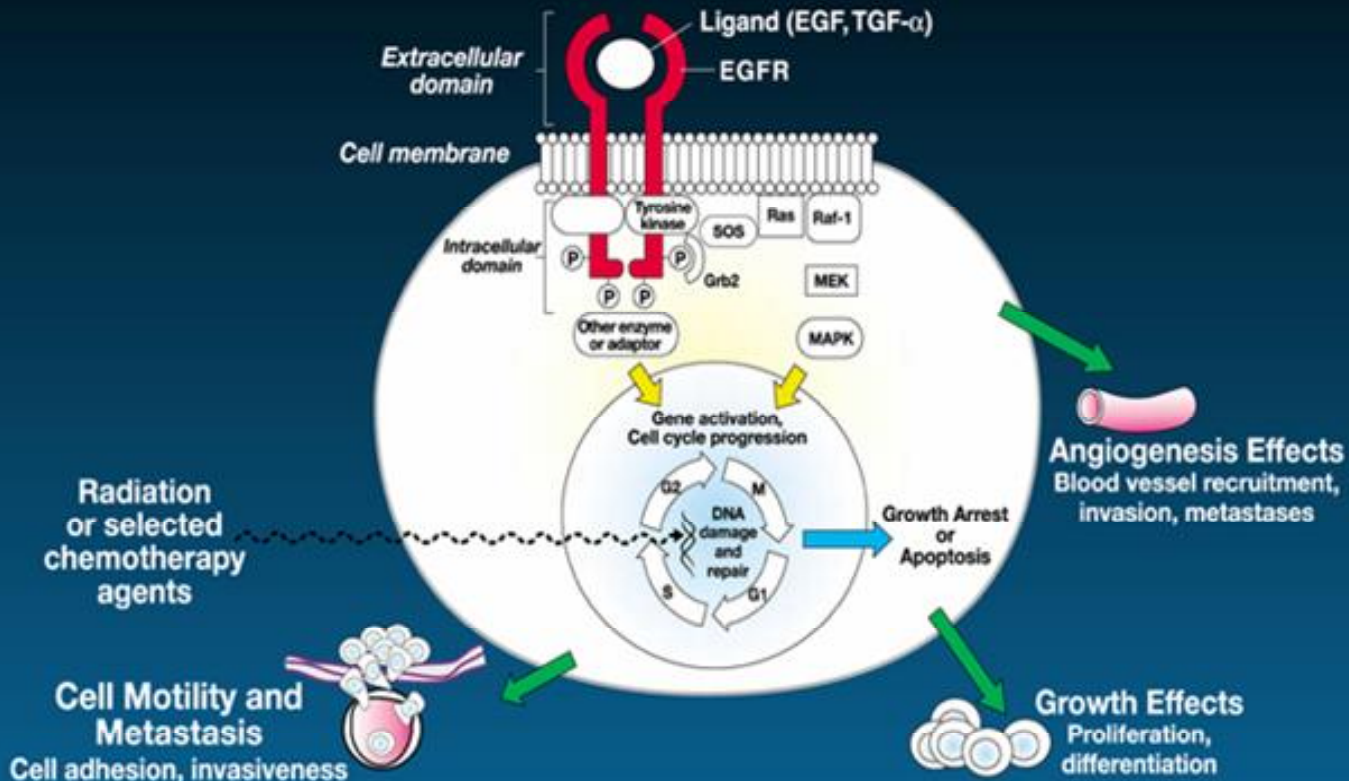
Aparece hasta en un 28.5% de los pacientes pero sólo 8% grado 3 o mayor

AUMENTO POR GRADOS	DESCRIPCIÓN
1	> ULN-3.0 X ULN
2	> 3.0-5.0 X ULN
3	> 5.0-20.0 X ULN
4	> 20.0 X ULN

GRADOS	EPISODIOS	TRATAMIENTO
. Grado 2 + aumento	PRIMERO	REDUCCIÓN DOSIS
Bb grado 1	SEGUNDO	REDUCCIÓN DOSIS
. Grado 3	TERCERO	STOP TTO

TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR

Role of the EGFR in Signal Transduction and Tumor Progression



TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR

• TOXICIDAD CUTÁNEA: GENERALIDADES

- 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**
- CLÍNICA: 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**

TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR

- **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

TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR

• TOXICIDAD CUTÁNEA: MANEJO

MEDIDAS GENERALES:

Desde 1 semana antes y durante el tratamiento

- ✓ **Lavado diario con agua tibia (no caliente).**
- ✓ **Evitar irritantes:**
 - ✓ NO jabones, perfumes, desodorantes, lociones con alcohol.
 - ✓ SÍ: geles de ducha basados en aceites / avena.
- ✓ **Uso diario de cremas hidratantes** (prevención sequedad).
 - ✓ NO aloe vera.
- ✓ **Evitar:**
 - ✓ Exposiciones al sol (hasta 3 meses después del tto).
 - ✓ Afeitado con navaja (maquinilla eléctrica).
 - ✓ Tintes de cabello con amoníaco.

TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR

• TOXICIDAD CUTÁNEA: MANEJO

Para correcto manejo es necesario realizar gradación de la severidad.

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 j. Oncologist 2007
2. Pinto C. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. Oncologist 2011

TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR

• OTRAS TOXICIDADES

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

HIPOMAGNESEMIA:

- 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



TOXICIDAD AGENTES ANTI-EGFR IRREVERSIBLE (Afatinib))

AA (dosis 50 mg)	Todos los grados (%)	Grado 3, n(%)
DIARREA	83,3	17,9
EXANTEMA/ACNÉ	72,6	13,2
ESTOMATITIS	52,8	5,1
ALTERACIÓN UNGUEAL	33,5	4,1

DIARREA :

- **PRINCIPAL TOXICIDAD**
- **Aparece en las primeras 2 semanas de exposición al fármaco**
- **Importante AVISAR al paciente para prevenirla y tratarla de forma precoz con ABUNDANTE HIDRATACIÓN Y ANTIDIARREICOS**

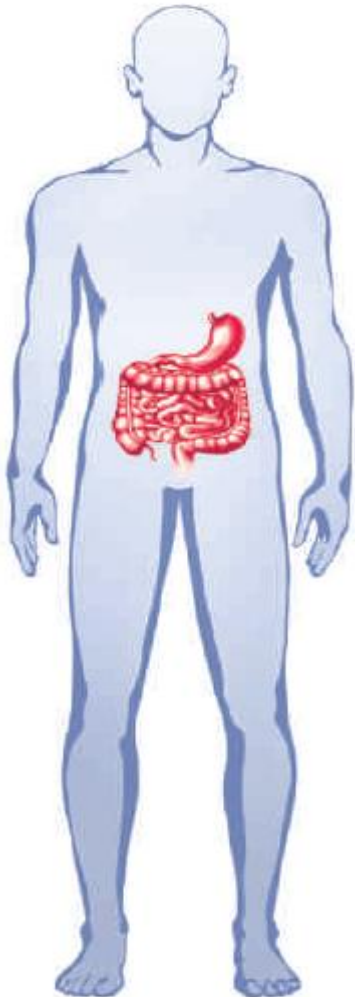
TOXICIDAD AGENTES ANTI CTLA-4

- **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

TOXICIDAD AGENTES ANTI CTLA-4

• TOXICIDAD GI



- ✓ Afectación más frecuente **colon descendente**
- ✓ **29-32%** de los pacientes con 5.8-7.6% G3-4
- ✓ Clínica: diarrea, dolor abdominal, rectorragia y aumento de la frecuencia de deposiciones
- ✓ Otros síntomas: esofagitis, gastritis o yeyunitis
- ✓ COLONOSCOPIA: úlceras mucosas (severos)
- ✓ Histología: infiltrado neutrofílico (46%), linfocítico (15%) o mixto
- ✓ Diarrea: dx diferencial con EII, infecciones como C.difficile

DIARREA LEVE: Reposición HE y antidiarreicos

DIARREA PERSISTENTE O MODERADA (G2): interrumpimos tto y tto sintomático. Si persiste CORTICOIDES dosis bajas

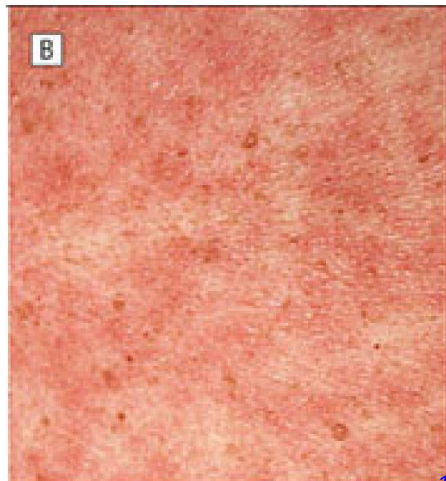
DIARREA G3-4: STOP tto. Corticoides IV altas dosis y si no mejoría Infliximab

TOXICIDAD AGENTES ANTI CTLA-4

• TOXICIDAD CUTÁNEA



- ✓ La más frecuente **hasta 65%**
- ✓ Aparece tras **3-4 semanas**
- ✓ Clínica: lesiones maculo-papulares muy pruriginosas
- ✓ 2.5% muy graves (Sdr. Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica o necrosis cutánea)



TOXICIDAD LEVE O MODERADA

Cremas hidratantes
Antihistamínicos orales
Cremas esteroides baja
concentración

TOXICIDAD GRAVE (G3)

Corticoides sistémicos
Retirada del fármaco

TOXICIDAD AGENTES ANTI CTLA-4

• TOXICIDAD HEPÁTICA



- ✓ **3-9%** (grado 3-4 en 1%)
- ✓ Elevación asintomática de transaminasas o bilirrubina
- ✓ A veces: fiebre o malestar
- ✓ Requiere: **EXCLUSIÓN DE OTRAS CAUSAS DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS** (Víricas, alcohol...)

TOXICIDAD LEVE O MODERADA

Retirar fármaco hasta resolución
Corticoides dosis bajas > 30 días

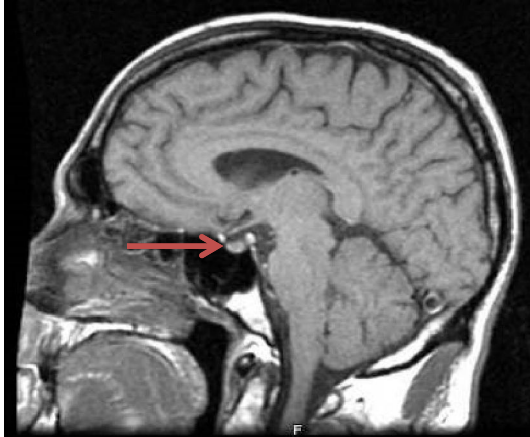
TOXICIDAD GRAVE (G3)

Corticoides sistémicos
Retirada del fármaco

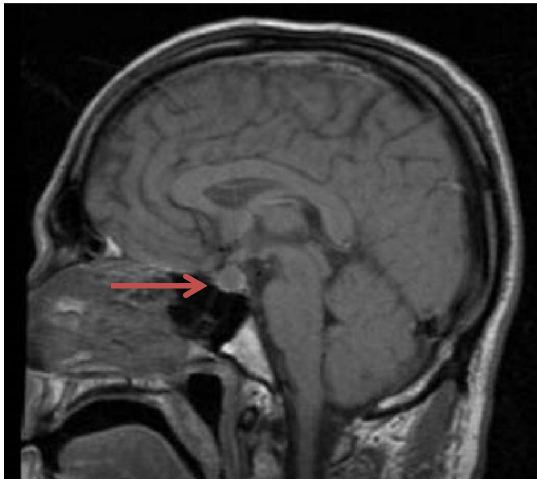
MONITORIZAR SIEMPRE ENZIMAS HEPÁTICAS

TOXICIDAD AGENTES ANTI CTLA-4

• ENDOCRINOPATÍAS



BASAL



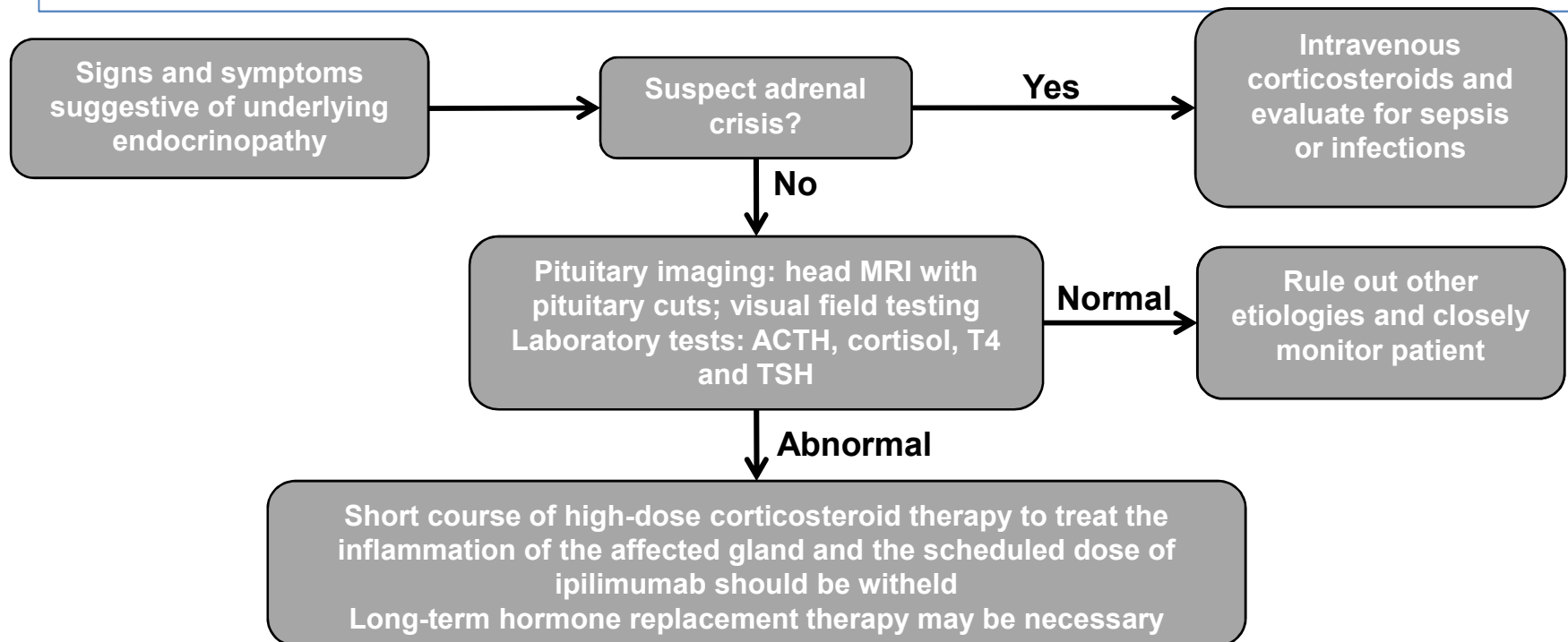
TRAS 5 DOSIS DE TTO^{1.}

- ✓ Son **muy raras** y pueden ir desde síntomas leves e inespecíficos hasta complicaciones mortales
- ✓ **Hipofisitis** el más frecuente (1-6%)
 - Infiltración linfocítica de hipófisis seguida de daño a células productoras de hormonas
 - Clínica: cefalea, mareo, debilidad y alteraciones visuales
 - Tras > 6 semanas de tratamiento
 - IRM: Hipófisis aumentada de tamaño y heterogénea
 - En algunas ocasiones es irreversible
- ✓ Otras: hipotiroidismo, hipertiroidismo con tiroiditis, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo

TOXICIDAD AGENTES ANTI CTLA-4

• ENDOCRINOPATÍAS: TRATAMIENTO

- ✓ SÍNTOMAS: Astenia, náuseas, amenorrea, impotencia, hipotensión, hiponatremia, hipoglucemia y eosinofilia
- ✓ Grado 1-2: entre 7-20 semanas hasta resolución



TOXICIDAD AGENTES ANTI PD-1 Y ANTI PD-L1 (NIVOLUMAB)

EFEECTO ADVERSO	TODOS LOS GRADOS	GRADOS 3-4
RASH	21%	0.4%
PRURITO	19%	0
INFECCIONES	11%	0
ELEVACIÓN TRANSAMINASAS	28%	2.4%
HIPONATREMIA	25%	5%
HIPERKALIEMIA	15%	2%
NEUMONITIS AUTOINMUNE	3.4%	2.2%
COLITIS AUTOINMUNE	21%	2.2%
HEPATITIS AUTOINMUNE		1.1%
NEFRITIS AUTOINMUNE	13%	0.7%
ENDOCRINOPATÍAS	8%	

CONCLUSIONES

- ✓ Fármacos con perfil de toxicidad **diferente** a quimioterapia convencional y en algunos casos **desconocido**
- ✓ La duración de tratamiento y mantenimiento de la dosis depende de un **conocimiento adecuado del perfil de toxicidad** de los fármacos
- ✓ **IMPORTANTE:** Prevención de toxicidad, conociendo, previniendo, educando al paciente sobre los mismos y tratando de forma precoz.