

Inhibidores checkpoint: Efectos adversos relacionados con la inmunidad.

Victoria Aguilar Borasteros
R1 Oncología médica

Complejo Asistencial
Universitario de León



Contenidos

- ¿Por qué este tema?
- Resumen de vías de señalización CTLA-4 y PD1
- Mecanismo de acción de los ICP
- Visión global de los efectos adversos relacionados con la inmunidad (EAri)
- Colitis, Hepatitis, Neumonitis, Cardiotoxicidad y otros EAris

La importancia de conocer los ICP y sus efectos adversos.

- Las moléculas diana de esta inmunoterapia se expresan en un amplio abanico de tumores sólidos
- En muchos tipos distintos de tumores sólidos los inhibidores checkpoint han sido aprobados como terapia.
- Causan un espectro muy diverso de efectos secundarios pudiendo atacar potencialmente cualquier órgano/sistema
- La inmunoterapia es una herramienta terapéutica muy usada y en alza por lo que especialistas de distintos campos podrían encontrarse con cualquiera de las complicaciones que implica su uso.
- No hay un tiempo definido exacto para la aparición de los eventos o unos síntomas específicos, a veces el diagnóstico es difícil y se confunden con otras entidades por lo que deben tenerse en cuenta este tipo de terapias.

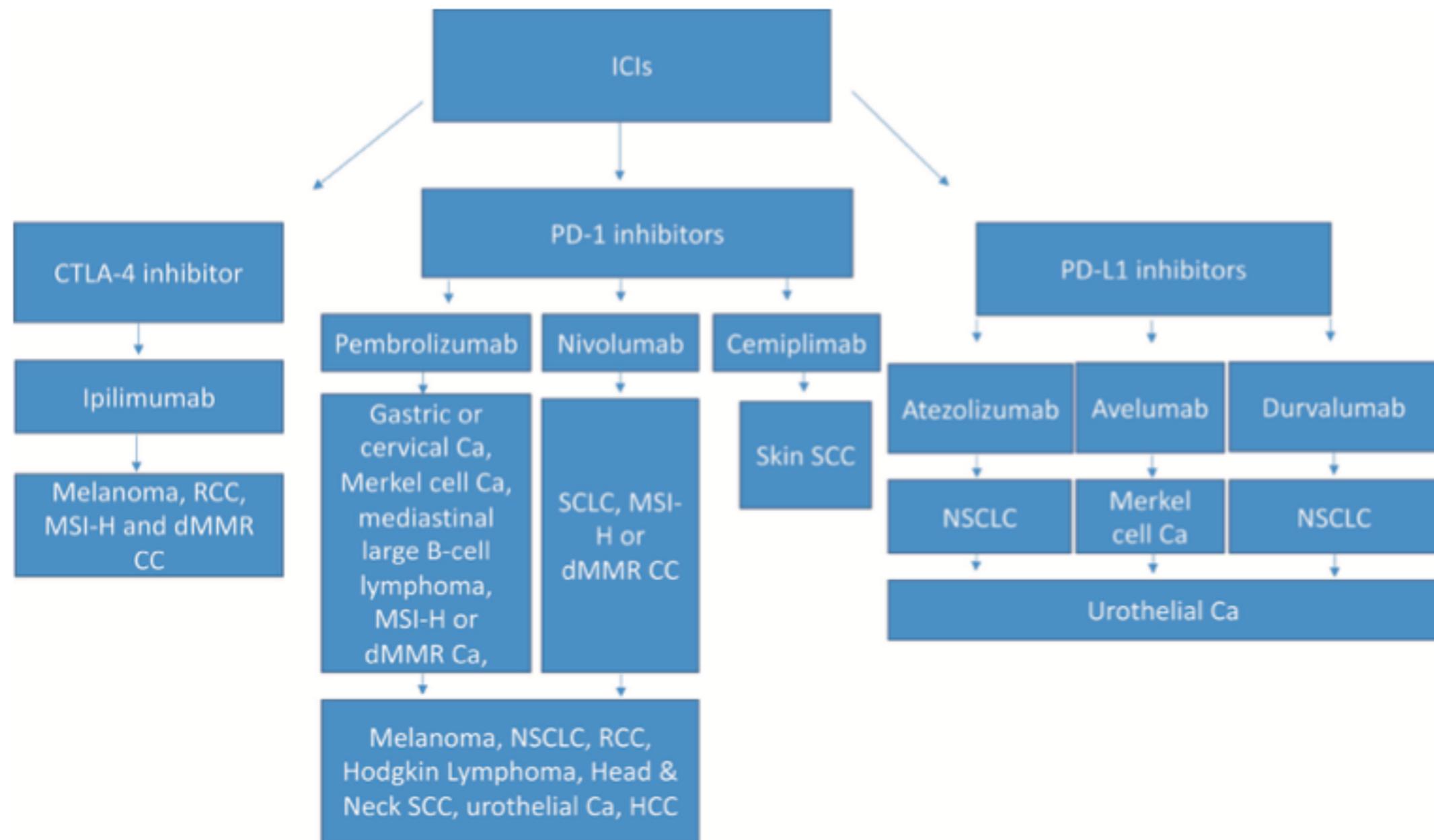


Fig. 1. Immune checkpoint inhibitors and their indications. dMMR CC, deficient mismatch repair deficiency colon cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; MSI-H, microsatellite instability-high; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma.

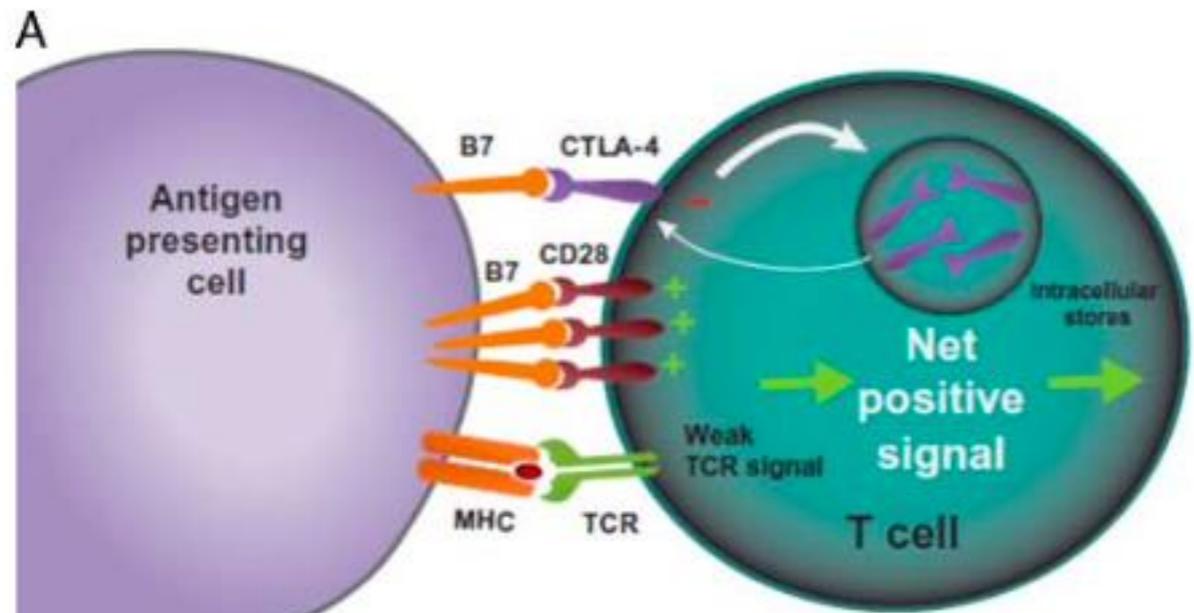
Vías de señalización en los inhibidores checkpoint

- Para prevenir la autoinmunidad hay numerosos puntos “checkpoint” que regulan la activación de las células T durante una respuesta inmune → tolerancia periférica
- Las dos vías más estudiadas CTLA-4 y PD1 operan en distintas fases de la respuesta inmune.
- Las células tumorales escapan al sistema inmune aprovechando esta tolerancia periférica

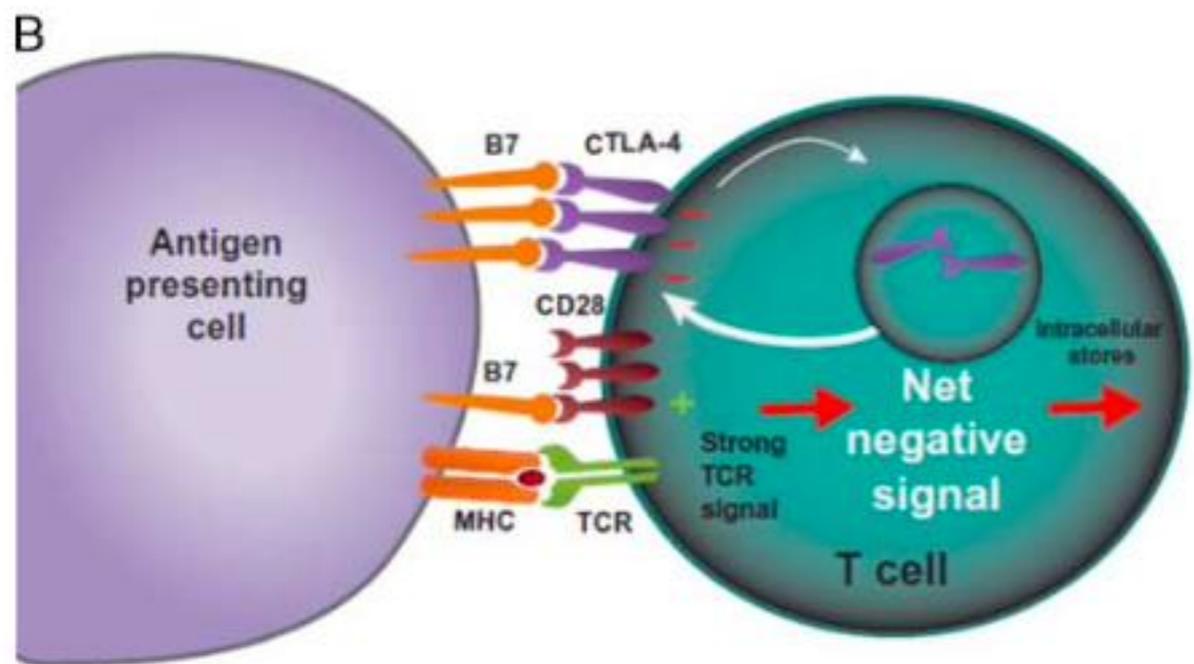
Vía de señalización: CTLA-4

Señal B7-CD28 y MHC-TCR → regula la expresión de CTLA-4

CTLA4 se expresa en células T naive, y su ligando en CPAs



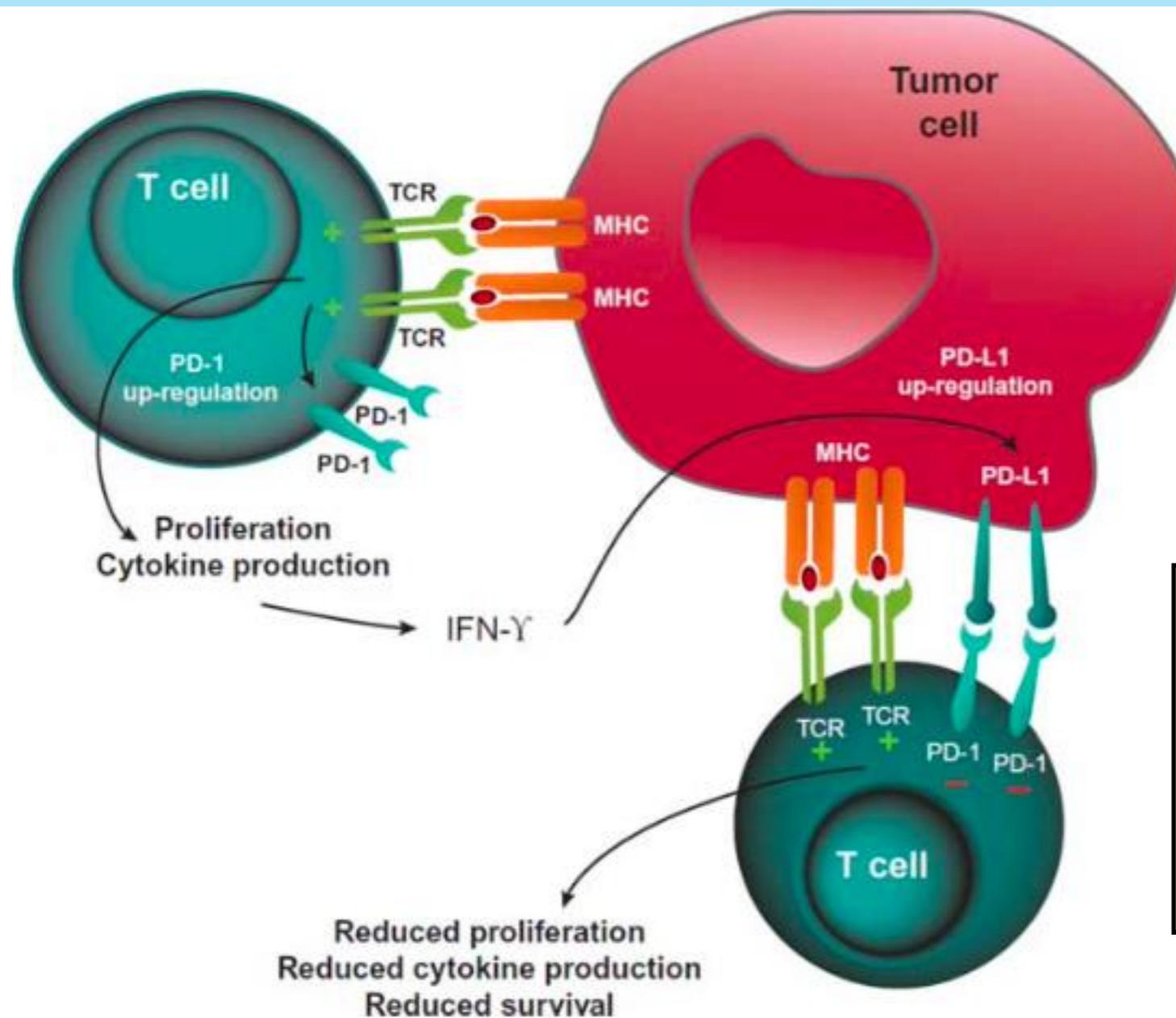
IL-2 production
Proliferation
Increased survival



Reduced IL-2 production
Reduced proliferation
Reduced survival

Dependiendo del balance negativo o positivo de la señal habrá un efecto u otro

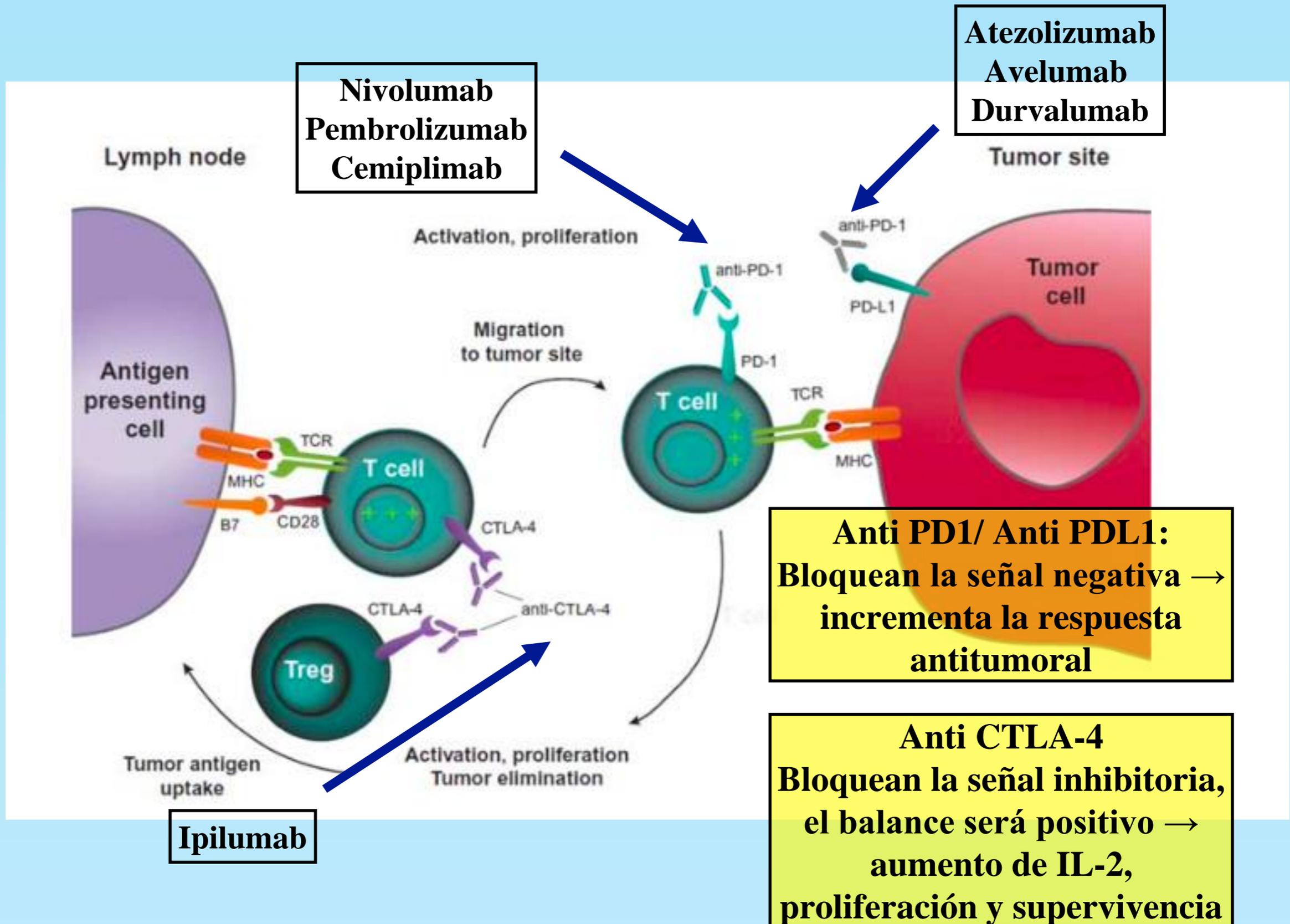
Vía de señalización PD1



PD1 se expresa en cel.T activadas a través de su ligando PDL1 que se expresa en muchas localizaciones

- Menor proliferación de las células T
- Producción de sobre todo IFN- γ
- Reducción de la supervivencia de células T

Inhibidores Checkpoint (ICPs)



Nivolumab
Pembrolizumab
Cemiplimab

Atezolizumab
Avelumab
Durvalumab

Ipilumab

Anti PD1/ Anti PDL1:
Bloquean la señal negativa →
incrementa la respuesta
antitumoral

Anti CTLA-4
Bloquean la señal inhibitoria,
el balance será positivo →
aumento de IL-2,
proliferación y supervivencia

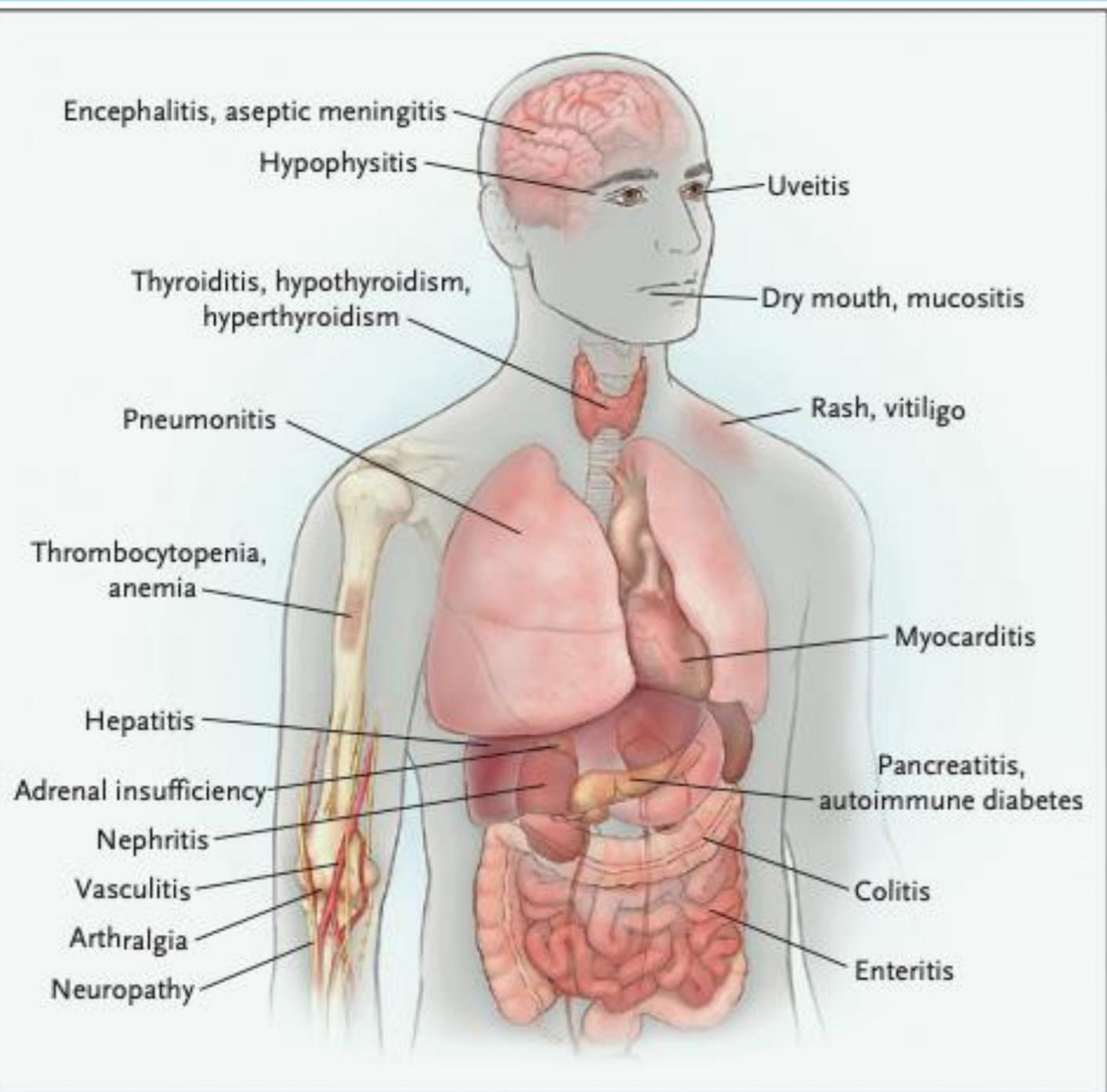


Figure 1. Organs Affected by Immune Checkpoint Blockade.

Immune checkpoint blockade can result in inflammation of any organ. Shown are the most common immune-related adverse events that clinicians encounter in patients treated with immune checkpoint blockade.

- **#1 EAi Cutáneos** son los más frecuentes (71.5%): rash, prurito (con o sin erupción) y vitíligo.
- **#2 EAi Osteomusculares** son comunes con una aparición del 40% en forma de artritis, polimialgias y miositis. No suelen ser severos pero disminuyen calidad de vida.
- **#3 EAi Gastrointestinales: Colitis** (8-27% aunque la incidencia de diarrea es de hasta 54%), **Hepatitis** (2-10%) y otros como gastritis, enterocolitis...
 - La frecuencia de perforación intestinal en pacientes con colitis es de 1%
- **#4 Neumonitis:** No siendo muy común con una incidencia de alrededor de 2.7%, tiene un potencial de severidad y mortalidad muy alto.
- **#5 EAi Cardiovasculares** (miocarditis, arritmias, pericarditis...) sin ser muy comunes la mortalidad es muy alta.
- **Otros:** Endocrinológicos, renales, hematológicos, y neurológicos...
- **Reacciones a la perfusión**

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTCAE Term	Gastrointestinal disorders				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhea Definition: A disorder characterized by an increase in frequency and/or loose or watery bowel movements. Navigational Note: -	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of >=7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Dry mouth Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity. Navigational Note: -	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Duodenal fistula Definition: A disorder characterized by abnormal communication between the duodenum and another organ. Navigational Note: -	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic, invasive intervention not indicated	Hospitalization indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Duodenal hemorrhage Definition: A disorder characterized by bleeding from the duodenum. Navigational Note: -	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Duodenal obstruction Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of stomach contents through the duodenum. Navigational Note: -	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Hospitalization indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death

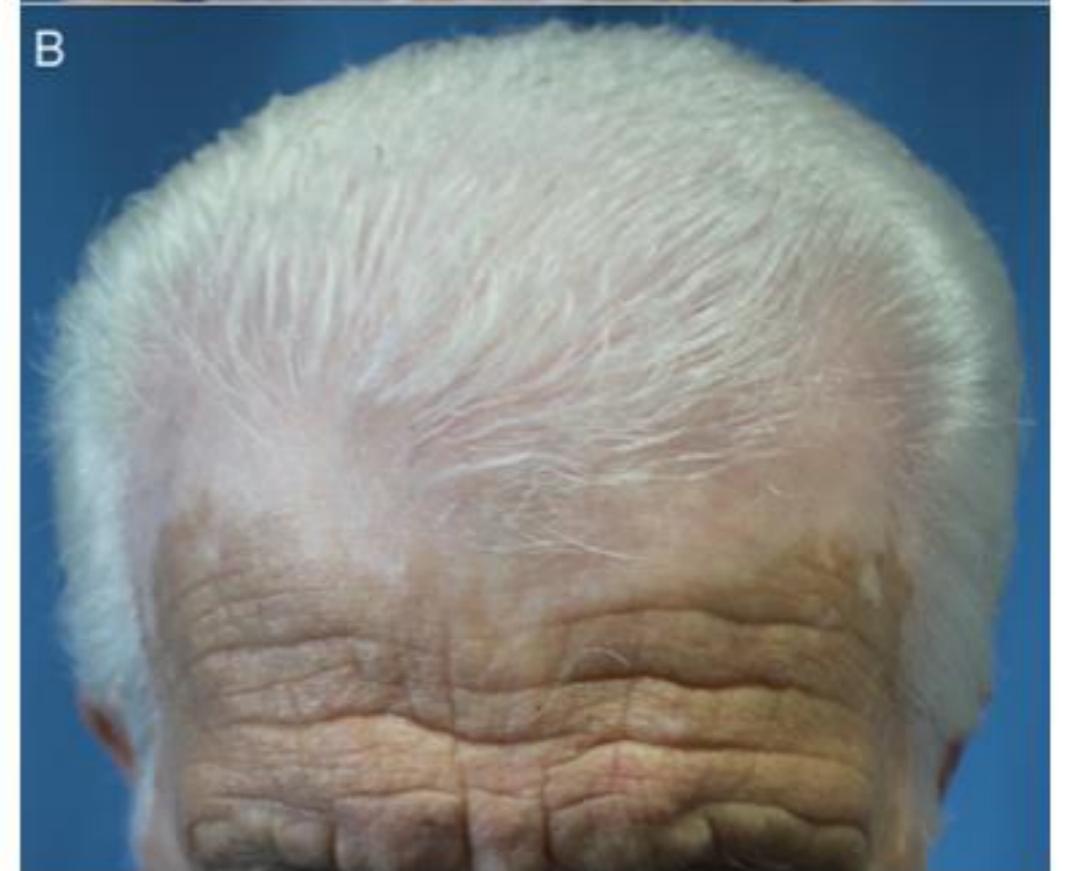
Los grados se refieren a la severidad del EA: desde asintomático- leve hasta grado 5 que es muerte relacionada con el EA

CTCAE TERMS:
 Un EA es cualquier signo, síntoma, o enfermedad no deseado o no intencionado asociado temporalmente con tratamiento médico o intervención que podría o no estar relacionado.

Para cada grado hay unos criterios y si la hospitalización o intervención será necesaria.

Efectos adversos cutáneos

- Aparecen con más frecuencia con el uso de CTLA-4 en monoterapia o combinación que en la monoterapia con PD1 (49-68% vs 20%)
- La media de aparición son aprox. 3 semanas con ipilumab y 6 con i-PD1.
- Se registran más casos en pacientes con melanoma o CPCNP
- EAI leve/moderados: Rash maculopapular, prurito, erupciones cutáneas psoriasiformes, vitíligo, penfigoide ampollosa, alopecia...
- EAI severos: ocurren en un 3% pueden presentarse como SSJ, DRESS, NET.
- En términos generales los grados 1 y 2 acorde a las recomendaciones del CTCAE se pueden tratar con corticoterapia tópica o sistémica (grado 2). En el caso de grado 3 o más suspender y asociar corticoterapia sistémica o biológicos





irCAE Time to Onset (weeks)					
0-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16+
Psoriasiform rash	Maculopapular rash	Lichenoid eruption		Bullous pemphigoid	
	Pruritus				
SJS					
TEN					
DRESS					
		Vitiligo-like skin hypopigmentation or depigmentation			
				Alopecia	

Eventos Adversos Gastrointestinales: Colitis

- Incidencia de colitis es 8-27% sin embargo la diarrea es un síntoma presente casi en el 54% de pacientes tratados con CTLA-4, y especialmente aquellos en combinación.
- La aparición de los síntomas varia entre las 5-10 semanas tras iniciar tratamiento pero podría ocurrir o reaparecer meses después de su discontinuación
 - En aproximadamente el 1% se describió perforación intestinal en pacientes con colitis.
- Hay varias propuestas a los mecanismos de la Colitis por ICPs:
 - Alto grado de infiltración de células T CD4+ y CD8+
 - Citoquinas TNF-like que podrían “retener” linfocitos en la mucosa intestinal
 - Disbiosis: se ha visto que los ICPs alteran el equilibrio de la microbiota-barrera intestinal induciendo la apoptosis de células epiteliales intestinales.
- Factores de riesgo:
 - La colitis por ICP apareció más en aquellos que usaban AINEs
 - Tipo de tumor: Melanoma
 - Pacientes con enfermedades autoinmunes

Manifestaciones clínicas

- **#1 Diarrea**
- Sangre o mucosidad en heces
- Dolor abdominal de tipo cólico
- Hematoquecia
- Fiebre
- Vómitos y náuseas, pérdida de apetito
- Perforación intestinal y pérdida de peso son menos comunes.

Manifestaciones en técnicas de imagen

- TC y RMN técnicas más usadas
- Realce del contraste en la mucosa colónica
- En complicaciones como **perforación o megacolon tóxico** son una buena herramienta.

Manifestaciones en parámetros de laboratorio

- ↑ IL-17
- ↑ Calprotectina fecal

Manifestaciones endoscópicas

- Se recomienda el uso de endoscopia temprana para el diagnóstico y valoración pronóstica si se sospecha colitis por ICPs.
- **Colitis izquierda** > pancolitis > ileitis
- Ulceración de la mucosa y no ulceración con la misma incidencia
- No ulcerativa: friabilidad, eritema, exudados, erosiones, pérdida de patrón vascular, mucosa edematosa y granular...

- **Diagnóstico:**

- Exclusión de colitis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, y metástasis tumoral.
- **Coprocultivo:** ayuda a la exclusión de infecciones intestinales
 - Se debe de examinar para CMV, Salmonela y C.difficile ya que la colitis puede cursar con infección a la vez.
- **Endoscopia con biopsia es el gold standard para el diagnóstico**
 - En la biopsia se distinguirá de la EII por ser una **colitis activa** (al contrario de la EII que tendrá signos de inflamación crónica) con infiltración neutrofílica, microabscesos en criptas y más cuerpos apoptóticos de células epiteliales en criptas
- Además las técnicas de imagen como el TC son importantes para el diagnóstico de complicaciones severas como la **perforación o el megacolon tóxico**.

- **Tratamiento:**

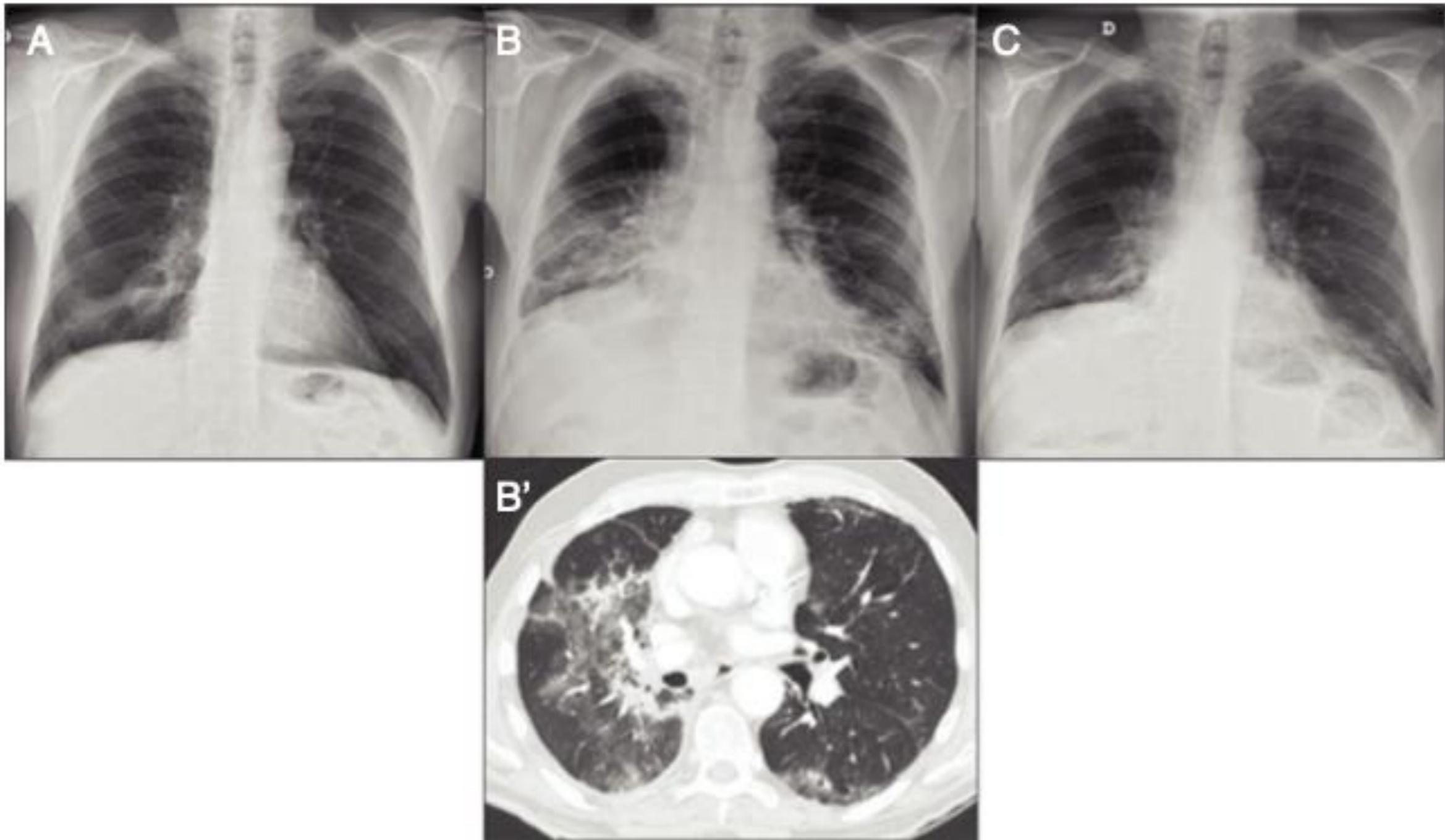
- **Grado 1:** tratamiento sintomático: hidratación adecuada, antidiarreicos y ajustes en la dieta.
- **Grado 2:** habiendo descartado infección, corticoides orales o sistémicos (prednisona/metilprednisolona iv) hasta llegar a grado 1 o menos.
- **Grado 3/4:** discontinuación inmediata y permanente de ICPs junto con hospitalización y corticoterapia iv. metilprednisolona 1mg/kg.
- **Pacientes corticorefractarios** pueden escalar primero a agentes biológicos (**vedolizumab e infliximab**)
- Los pacientes refractarios también a esta línea de tratamiento pueden escalar a **tofacitinib** o **ustekinumab**.
- **Transplante de microbiota fecal** ha demostrado 75% eficacia en 15 casos de colitis refractarias.

Eventos Adversos Gastrointestinales: Hepatitis

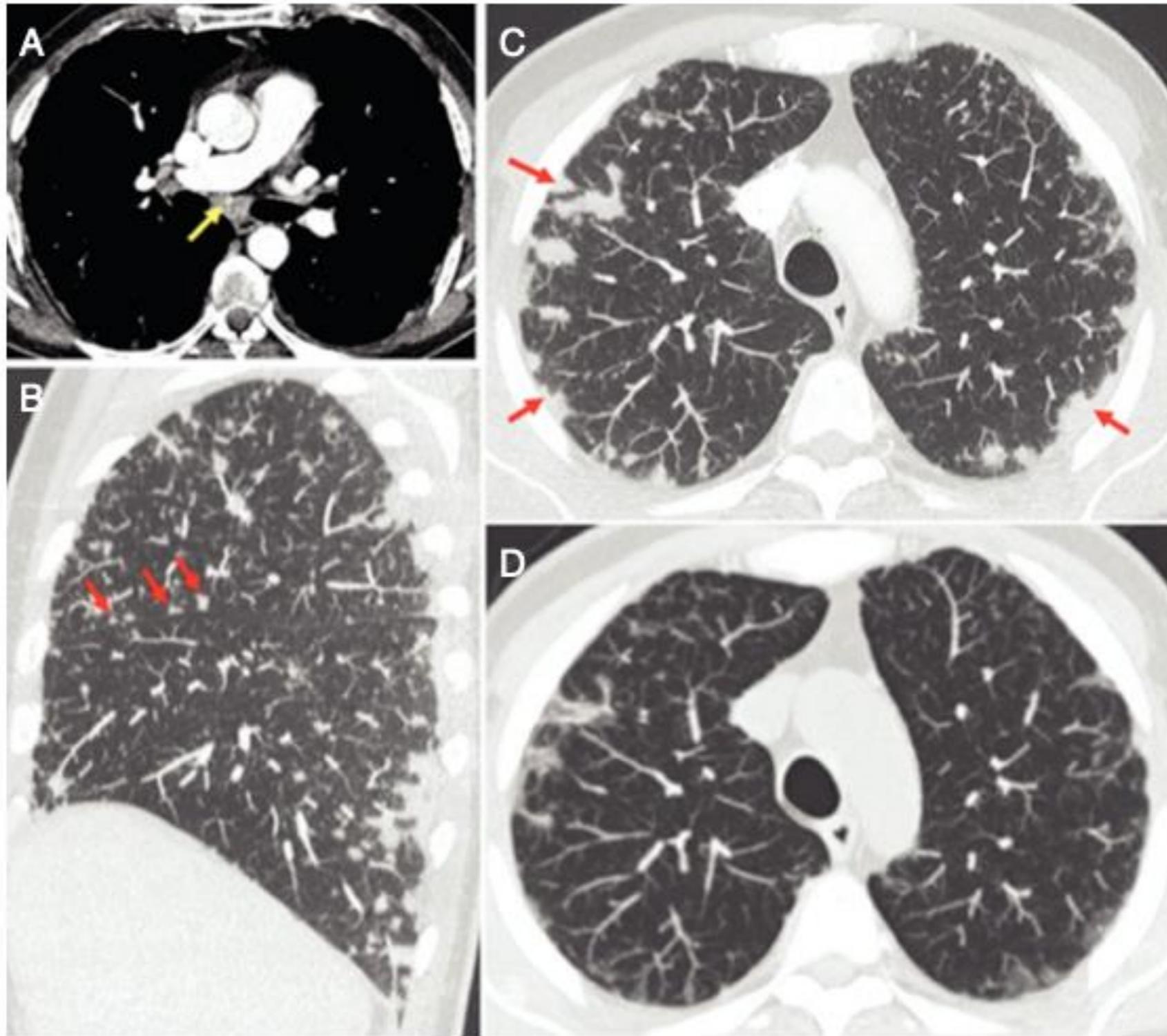
- Se registró en un 2-10% de pacientes en tratamiento con Ipilumab, nivolumab y pembrolizumab en monoterapia.
- Tiempo medio de aparición 24 días (fue menor en hombres 29 que en mujeres 49)
 - Parece que ocurre antes en pacientes en tratamiento con CTLA4 (3 s)
- Aunque el mecanismo involucra el sistema inmune es **distinto de la HAI** (anticuerpos específicos). En la hepatitis por ICPs los anticuerpos no están presentes. El daño es a través de los linfocitos T citotóxicos.
- Factores de riesgo: Paracetamol, inhibidores de HMG-CoA (??), mayor incidencia en pacientes tratados con cáncer hepático primario (elevaciones de ALT,AST, bilirrubina significativas)
- Manifestaciones clínicas: elevación de aminotransferasas, y en menor proporción hiperbilirrubinemia.
 - Algunos pacientes son asintomáticos.
 - Síntomas comunes: ictericia, fiebre, fatiga, rash...
- Habría que descartar otras causas de daño hepático como el inducido por fármacos y productos de herbolario, abuso de alcohol, hepatitis virales, CMV, VEB, HAI, esteatosis hepática, enfermedades de la vía biliar...
- Corticoides son 1ª línea de tratamiento a partir de grado 2 y la suspensión de los ICPs será temporal. Para los grados 3/4 se suspenderá el tratamiento con ICP permanentemente y se iniciará corticoterapia intravenosa con metilprednisolona. Si los pacientes son corticorefractarios se puede considerar el uso de **azatioprina o micofenolato**.

Neumonitis

- No es un EAI común, aunque sí potencialmente **grave**.
- Síntomas con los que podría debutar: tos de aparición reciente o empeoramiento, disnea, incremento de las necesidades de oxígeno, dolor torácico o fiebre
- La media de tiempo en aparecer es de 34 semanas aunque puede variar tanto como entre 15-127 semanas
- Menos común con CTLA4 <1%. La incidencia varía entre 0-10% con una incidencia total del 2.7% en aquellos pacientes tratados con PD1/PDL1.
- Nuevos datos sugieren que aproximadamente el 2% de pacientes con CPCNP que tuvieron EAI han experimentado **neumonitis crónica**, que persiste incluso retirando el ICP y no resolvió tras 3 meses de corticoides.
- No parece haber diferencias significativas entre fumadores/exfumadores y pacientes que nunca han fumado.
- Opacidades en vidrio esmerilado o infiltrados nodulares en lóbulos inferiores son patrones radiológicos comunes.
- Tratamiento inicial está recomendado en pacientes con **neumonitis sintomática** .
 - Si no mejorará después de > 48h de corticoides = **neumonitis corticorefractaria**. Para esta situación no hay consenso sobre qué agente inmunosupresivo usar (opciones incluyen: infliximab, micofenolato mofetil, inmunoglobulina G intravenosa o ciclofosfamida.)
- Además de las características de neumonitis también se dan reacciones **granulomatosas sarcoidosis-like** como opacidades micronodulares subpleurales, linfadenopatías hiliares, o derrames pleurales.



A) Pretratamiento con Nivolumab **B)** Tras 10 meses de tratamiento: aumentos de densidad en ambos campos pulmonares inferiores. En la tomografía computarizada (**B'**) se identifican áreas en vidrio esmerilado asociadas a condensaciones pulmonares en lóbulo medio, LID y LII. **C)** Después de tratamiento con corticoides 1 mes después



Patrón sarcoidosis - like:

A) Adenopatías mediastínicas

B) y C) Imágenes nodulares de distribución perilinfática y condensaciones periféricas de base pleural

D) Paciente tras 2 semanas de tratamiento con corticoides

EAI Osteomusculares y reumatológicos

- Artralgias y mialgias son síntomas muy comunes en pacientes en tratamiento (hasta un 40%). No suelen ser severos pero tienen un importante impacto en la calidad de vida.
- Media de tiempo de presentación: 38 semanas aunque puede variar (1-127)
- Los EAI más comunes: artritis, síndromes polimialgia-like, miositis. Pueden ocurrir con cualquier ICP (> PD1/PDL1 o en combinación)
- Presentación clínica:
 - Variable: dolor articular, síntomas inflamatorios (rigidez después de inactividad o por la mañana que dura >30 min-1h), dolor muscular y debilidad.
 - afectación de grandes y pequeñas articulaciones
 - Conjuntivitis, uretritis
 - Xerostomia, xeroftalmia



Weakness of central muscle groups evidenced by difficulty in climbing stairs, rising from chairs, combing hair, etc.

- **Artritis:**

- Puede ocurrir en cualquier momento.
- Diagnostico diferencial suele incluir **otras causas de dolor articular** como osteoartritis degenerativa, tendinitis del manguito rotador, gota y artritis séptica.
- AINEs no suelen ser suficiente para controlar el dolor: **corticoides y DMARDs.**

- **Mialgia:**

- Musculos proximales de EESS/II + fatiga severa imitan la polimialgia reumática.
- CK normalmente está dentro de rangos normales diferenciándolo de la miositis.

- **Miositis:**

- Complicación rara pero potencialmente fatal.
- Se puede presentar como:
 - 1) Reactivación de polimiositis o dermatomiositis paraneoplásica

preexistente

- 2) Miositis de novo: sin las erupciones típicas de la dermatomiositis
- **Síntomas:** debilidad muscular en músculos proximales, dificultad para levantarse, levantar los brazos, subir escaleras...
- Pueden tener un curso necrotizante fulminante: **rabdomiolisis o involucrar el miocardio**
- Hay que descartar efectos secundarios a **estatinas y corticoides** junto con distrofias musculares, fibromialgia, fatiga generalizada y polimialgia reumática.
- No hay evidencia de la utilidad de anticuerpos específicos.
- EMG: fibrilación muscular
- RMN: edema e hiper-realce en músculos afectados
- Biopsia muscular es confirmatoria.

Cardiotoxicidad



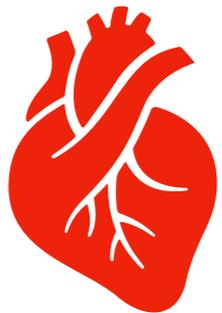
Pericarditis
Derrame pericárdico



Cardiotoxicidad



Arritmias y
alteraciones de la
conducción



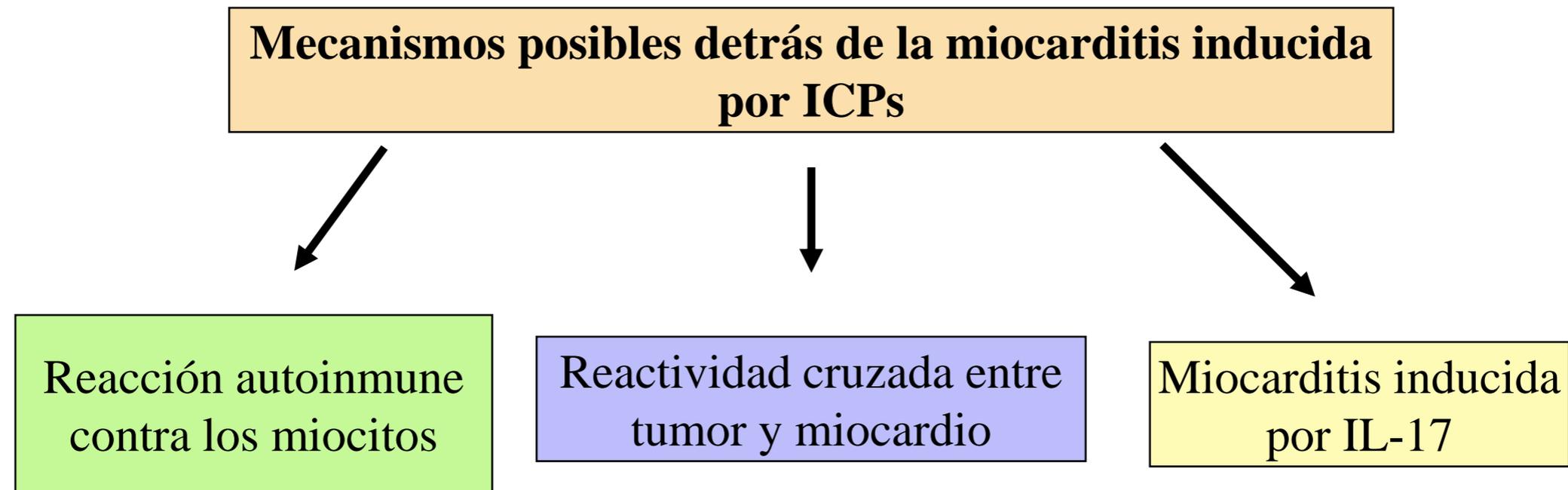
Miocarditis
Insuficiencia cardiaca
Shock cardiogénico
Miocardiopatía de
Takotsubo

Síntomas de presentación de cardiotoxicidad

- Fatiga progresiva
- Mialgia y debilidad
- Palpitaciones
- Dolor torácico
- Presíncope y síncope
- Disnea
- Edema periférico

- La media de tiempo de aparición es de 6 semanas (2-54)
- Son EAI raros aunque con consecuencias normalmente devastadoras y con una mortalidad muy alta.
- Las causas de muerte más comunes son: Arritmia ventricular refractaria, shock cardiogénico, TEP, muerte súbita y parada cardiaca después del diagnóstico de alguna alteración de la conducción.

Miocarditis inducida por ICPs



- Puede resultar en insuficiencia cardiaca y/o arritmias. Miocarditis por ICPs la miositis y miastenia gravis suelen coexistir por lo que hay que investigar también estas entidades.
- Con la alta probabilidad de mortalidad la atención cardiológica y monitorización con telemetría continua es recomendable.
- Ecocardiograma: disminución de la FE ventricular derecha o izquierda
- RMN cardiaca puede demostrar la evidencia de miocarditis pero es menos sensible que la biopsia. La biopsia se debe reservar para pacientes que han fracasado al tratamiento inicial, y si hay duda ante el diagnóstico.
- Si la sospecha clínica es alta se debe empezar tratamiento empírico .

Bibliografía

- Buchbinder, E. I., & Desai, A. (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American journal of clinical oncology*, 39(1), 98–106.
- Han, Y., Liu, D., & Li, L. (2020). PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American journal of cancer research*, 10(3), 727–742.
- Da Cunha, T., Wu, G. Y., & Vaziri, H. (2022). Immunotherapy-induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of clinical and translational hepatology*, 10(6), 1194–1204.
- Tang, L., Wang, J., Lin, N., Zhou, Y., He, W., Liu, J., & Ma, X. (2021). Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis: From Mechanism to Management. *Frontiers in immunology*, 12, 800879.
- D'Souza, M., Nielsen, D., Svane, I. M., Iversen, K., Rasmussen, P. V., Madelaire, C., Fosbøl, E., Køber, L., Gustafsson, F., Andersson, C., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., & Schou, M. (2021). The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *European heart journal*, 42(16), 1621–1631.
- Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine*, 378(2), 158–168.
- Wang, D. Y., Salem, J. E., Cohen, J. V., Chandra, S., Menzer, C., Ye, F., Zhao, S., Das, S., Beckermann, K. E., Ha, L., Rathmell, W. K., Ancell, K. K., Balko, J. M., Bowman, C., Davis, E. J., Chism, D. D., Horn, L., Long, G. V., Carlino, M. S., Lebrun-Vignes, B., ... Johnson, D. B. (2018). Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 4(12), 1721–1728.
- CTCAE:Common Terminology Criteria for Adverse Events; U.S. Department of Health and human services , Version 5.0 Published: November 27, 2017
- Geisler, A. N., Phillips, G. S., Barrios, D. M., Wu, J., Leung, D. Y. M., Moy, A. P., Kern, J. A., & Lacouture, M. E. (2020). Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(5), 1255–1268.
- López Sala, P., Alberdi Aldasoro, N., & Unzué García-Falces, G. (2020). Adverse events of targeted anticancer therapies: what radiologists need to know. Efectos adversos de las terapias dirigidas contra el cáncer: lo que el radiólogo debe saber. *Radiologia*, 62(3), 229–242.
- Moradi, A., Kodali, A., Okoye, C., Klein, D. H., Mohamoud, I., Olanisa, O. O., Parab, P., Chaudhary, P., Mukhtar, S., & Mohammed, L. (2023). A Systematic Review of Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: How Concerning Is the Most Common Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors?. *Cureus*, 15(7), e42071.



Muchas gracias!