

## Toxicidad sistémica en el tratamiento inmunoterápico con nivolumab en el cáncer de pulmón

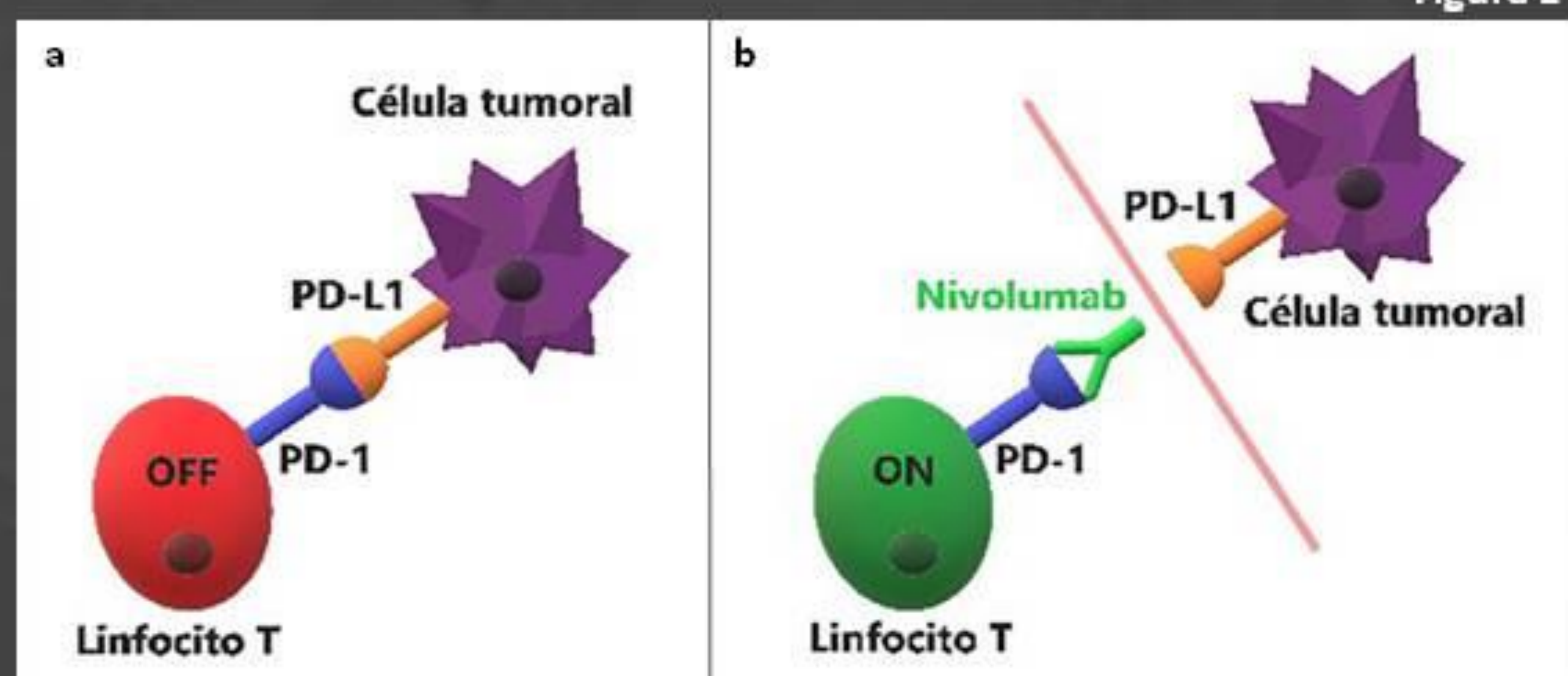
Maria Mayoral Peñalva, Eva Castañer González, Marta Andreu Magarolas, Xavier Gallardo Cistaré, Elsa Dalmau Portulas, Víctor José De Pedro Ambrosio

Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (Barcelona), España

## Introducción

- La inmunoterapia es un nuevo tratamiento que modula la respuesta inmune contra las células malignas. El receptor de muerte programada-1 (*programmed death-1* o PD-1) y su ligando (*programmed death-1 ligand* o PD-L1) son nuevas prometedoras dianas terapéuticas en neoplasias como el melanoma y el cáncer de pulmón (CP) de célula no pequeña.
- PD-1 (expresado por los linfocitos T activados) queda bloqueado por PD-L1 (expresado por las células tumorales) inhibiendo la respuesta inmune (Fig. 1a). Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-1 y bloquea su interacción con el ligando PD-L1, lo que restablece la inmunidad antitumoral (Fig. 1b).

Figura 1



## Introducción

- Este bloqueo del mecanismo inhibitorio de la respuesta inmune tiene un efecto antitumoral deseado, pero puede conllevar una activación desmesurada del sistema inmunológico en tejidos sanos provocando efectos adversos inmunomediados, que todavía no son muy conocidos.
- Los escasos estudios de la literatura describen una baja frecuencia de efectos adversos inmunomediados tras el bloqueo de PD-1/PD-L1, siendo leves en la mayoría de los casos. No obstante, la toxicidad puede llegar a ser grave y en estos casos se recomienda suspender temporal o definitivamente el tratamiento.
- Los efectos adversos descritos con más frecuencia asociados a nivolumab son:
  - Toxicidad dermatológica (29-37%)
  - Toxicidad gastrointestinal (12-17%)
  - Toxicidad endocrina (7-8%)
  - Toxicidad hepática (3-5%)
  - Toxicidad respiratoria (2-5%)
  - Toxicidad renal (2%)

## Objetivo

**El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de toxicidad sistémica en pacientes con CP en estadios avanzados tratados con nivolumab**

## Material y métodos

### Muestra de pacientes:

- Estudio retrospectivo
- Inclusión de casos consecutivos
- Período de reclutamiento: Julio 2015 a septiembre 2017
- Criterios de inclusión: Pacientes con CP en estado avanzado tratados con nivolumab como tratamiento de rescate. Se incluyeron **56 pacientes**.
- Período de seguimiento: Desde el inicio del tratamiento con nivolumab (fecha de la 1ª dosis) hasta febrero de 2018 (o la fecha del último TC previo a cambio de tratamiento o *exitus*).

### Interpretación de las imágenes TC:

Se recogió el patrón de afectación en el caso de toxicidad torácica y la extensión (número de lóbulos afectados). Los tres patrones de toxicidad torácica que se recogieron fueron:

1. Opacidades en vidrio deslustrado (sin un patrón de distribución específico)
2. Neumonía organizativa (opacidades periféricas y/o peribroncovasculares)
3. Sarcoidosis-like (nódulos de distribución perilinfática, adenopatías mediastínicas y/o hiliares)

**Análisis estadístico:** Se realizó un análisis descriptivo.

## Resultados

La tabla 1 muestra las características demográficas de los 56 pacientes incluidos y la proporción de los diferentes tipos histológicos.

- La media de edad fue 66,18 años (desviación estándar 9,64 años).
- El 82,1% (46/56) de los pacientes eran varones.
- El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, que representó un 48,2% (27/56).

## Resultados

Tabla 1. Edad, sexo y subtipos histológicos

Variable	Valor
<b>Edad, años</b>	
Promedio	66,18
Desviación estándar	9,64
<b>Sexo, n (%)</b>	
Varón	46 (82,1)
Mujer	10 (17,9)
<b>Subtipo histológico, n (%)</b>	
Adenocarcinoma	27 (48,2)
Carcinoma escamoso	20 (35,7)
CP de célula no pequeña pobremente diferenciado	9 (16,1)

## Resultados

Un 21,4% (12/56) de los pacientes presentó toxicidad sistémica. La tabla 2 muestra la proporción observada de cada tipo de toxicidad.

La toxicidad más frecuente fue la pulmonar, que se observó en un 16,1% (9/56) de los pacientes.

- La afectación pulmonar fue:
  - En un 12,5% (7/56) en vidrio deslustrado.
  - En un 3,6% (2/56) se observó una neumonía organizativa.
- El promedio de lóbulos pulmonares afectados fue 2,4 (desviación estándar 1,2).
- La mayoría de pacientes presentó la toxicidad pulmonar en la 1ª o 2ª TC tras iniciar el tratamiento (4º-8º ciclo de tratamiento).
- Sólo el 44,4% (4/9) de los pacientes presentó sintomatología. Uno de ellos requirió ingreso y falleció por toxicidad pulmonar.

## Resultados

El 7,1% (4/56) de los pacientes tuvo toxicidad sistémica no pulmonar:

- La mayoría de estos pacientes presentaron más de una toxicidad:
  - Un paciente presentó toxicidad suprarrenal y hepática.
  - Un paciente tuvo toxicidad suprarrenal, tiroidea (hipertiroidismo), reumatológica (poliartritis) y pulmonar.
  - Un paciente presentó toxicidad ocular, tiroidea (hipotiroidismo) y pulmonar.
  - Un paciente únicamente tuvo toxicidad suprarrenal.
- El ciclo de tratamiento en el que se observó la toxicidad fue muy variable (rango 4<sup>º</sup>-39<sup>º</sup> ciclo).
- En el 3,6% (2/56) de los pacientes se suspendió el tratamiento por la sintomatología. No obstante, ninguno de los pacientes requirió ingreso.

## Resultados

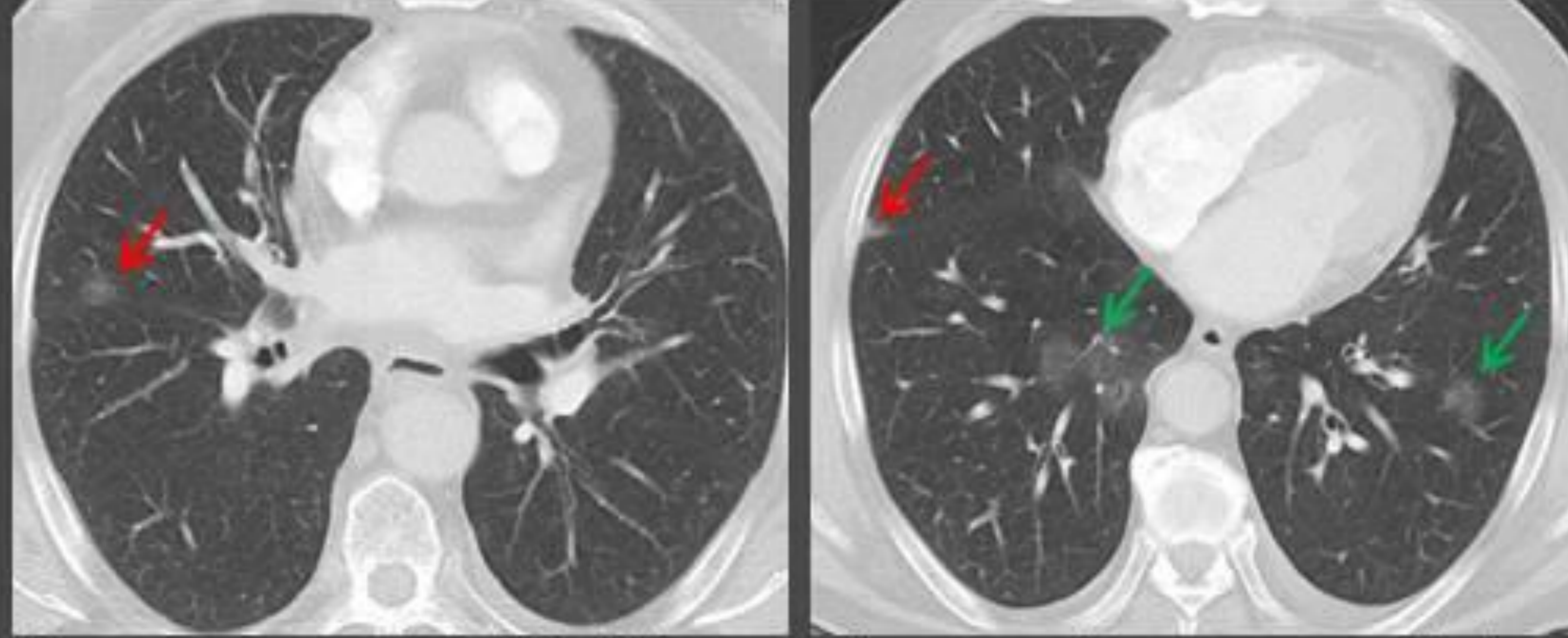
**Tabla 2. Proporción observada de cada tipo de toxicidad sistémica**

Toxicidad*, n (%)	Valor
<b>Pulmonar</b>	
Opacidades en vidrio deslustrado	7 (12,5)
Neumonía organizativa	2 (3,6)
Sarcoidosis-like	0 (0,0)
<b>Adrenal (insuficiencia suprarrenal)</b>	3 (5,4)
<b>Tiroidea (hipo/hipertiroidismo)</b>	2 (3,6)
<b>Hepática (alteración analítica)</b>	1 (1,8)
<b>Ocular (sequedad ocular)</b>	1 (1,8)
<b>Reumatológica (poliartritis seronegativa)</b>	1 (1,8)

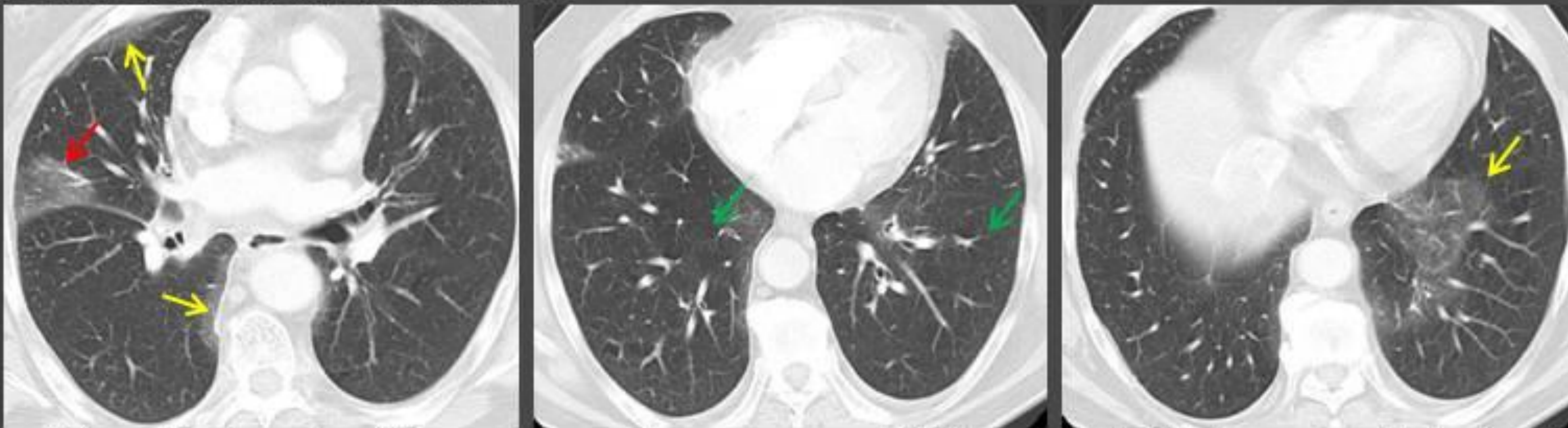
\* Cuatro pacientes presentaron más de un tipo de toxicidad

## Caso clínico 1

Varón de 71 años con CP pobremente diferenciado estadio IV. Tratado con QT+RT radical con recaída mediastínica. Se inicia tratamiento con nivolumab.



En la TC realizada a las 8 semanas de inicio del tratamiento se observan opacidades en vidrio deslustrado en LM (→) y ambos LLII (→), algunas de las cuales aumentan y otras disminuyen en TC posteriores, sugestivas de neumonía organizativa.



En la TC realizada a los 11 meses se observa que el infiltrado del LM ha aumentado (→), han disminuido/desaparecido en LLII (→) y otros han aparecido (→). El paciente estuvo siempre asintomático.

## Caso clínico 2

Varón de 75 años con adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con nivolumab.



En TC realizada tras el 4º ciclo (8 semanas) se observan extensas opacidades en vidrio deslustrado y alveolares que sugieren neumonía organizativa. El paciente presentó sintomatología respiratoria, por lo que se suspendió el tratamiento.



El paciente presentó empeoramiento clínico progresivo. La TC realizada a las 12 semanas muestra empeoramiento del patrón radiológico, con mayor extensión de las opacidades en vidrio deslustrado. El paciente falleció a los 2 días.

## Conclusiones

- La toxicidad sistémica es frecuente en los pacientes con CP tratados con nivolumab, en nuestra serie se observó en una quinta parte de ellos (21,4%).
- En nuestro estudio la toxicidad más frecuente fue la pulmonar, que se observó en un 16,1% de los pacientes, aunque menos de la mitad presentó sintomatología.
  - Esta proporción de neumonitis es muy superior a la descrita en la literatura (2-5%).
- En nuestra serie se detectó toxicidad sistémica no pulmonar en un 7,1% de los pacientes y en la mitad de los casos se tuvo que suspender el tratamiento.
  - En nuestro estudio no se observó toxicidad dermatológica ni gastrointestinal, que son los efectos adversos no pulmonares más frecuentes en otros estudios.
  - En nuestro estudio se observó insuficiencia suprarrenal en un mayor porcentaje que en otros artículos publicados.
- Son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para conocer mejor los efectos adversos de nivolumab en el tratamiento del CP.

## Referencias

- J Villadolid, A Amin. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4:560-75.
- J Naidoo, X Wang, KM Woo, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35:709-717.
- Y-B Hu, Q Zhang, H-J Li, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:S8-S20.
- M Khunger M, S Rakshit, V Pasupuleti, et al. Incidence of pneumonitis with use of PD-1 and PD-L1 inhibitors in NSCLC . Systematic Review and Meta-analysis of trials . *Chest.* 2017; 152:271-281.