

Módulo 4

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Enfoque biomédico del cáncer

Maestría en Psico Oncología

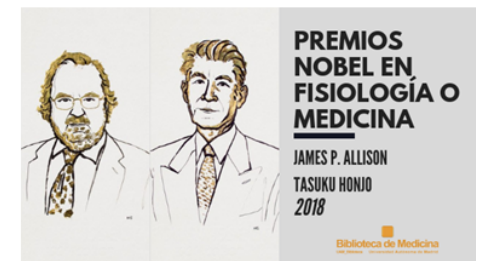
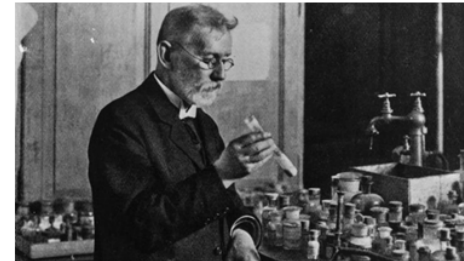
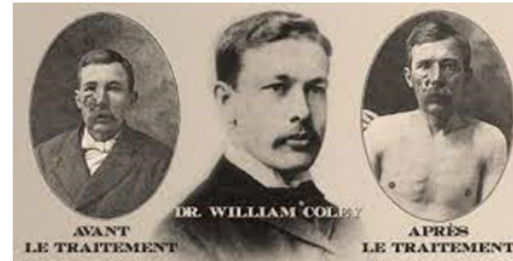
Dr. Israel Destruge Molina
Oncólogo Clínico PUCE

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es una forma relativamente nueva de terapia dirigida contra el cáncer, que abarca las terapias con vacunas celulares, citocinas, anti-CTLA-4 y anti-PD-1.

Es un tipo de tratamiento diseñado para estimular las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el Cáncer.

Introducción



Wilhelm Busch y Friedrich Fehleisen

- Primeros en describir Asociación epidemiológica entre el estado inmunológico y el cáncer



William Coley

- Trato pacientes con sarcoma, inoculando toxinas inactivadas de S.Pyogenes.



Paul Ehrlich 1909

- Hipótesis: Cuerpo humano genera constantemente células neoplásicas que son erradicadas por el sistema inmunológico



James P. Allison y Tasuku Honjo

- Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018 por descubrir PDL1 y CTLA4.

INMUNOTERAPIA y cáncer

- Los tumores sólidos están infiltrados por diferentes tipos de células, como linfocitos, macrófagos y monocitos.
- Estas células se asocian a la producción de factores relacionados con inflamación crónica y la progresión tumoral.
- Sistema inmunológico íntimamente relacionado con el desarrollo tumoral, así como también es capaz de reconocer y eliminar las células tumorales.

INMUNOTERAPIA y cáncer

- Los componentes del sistema inmunitario (anticuerpos y células T) identifican las proteínas anómalas producidas por genes defectuosos



- Con objeto de potenciar el efecto “anti-tumor” intrínseca de la inmunidad humoral y celular, se han desarrollado varias estrategias en el campo de la inmunoterapia contra el cáncer:

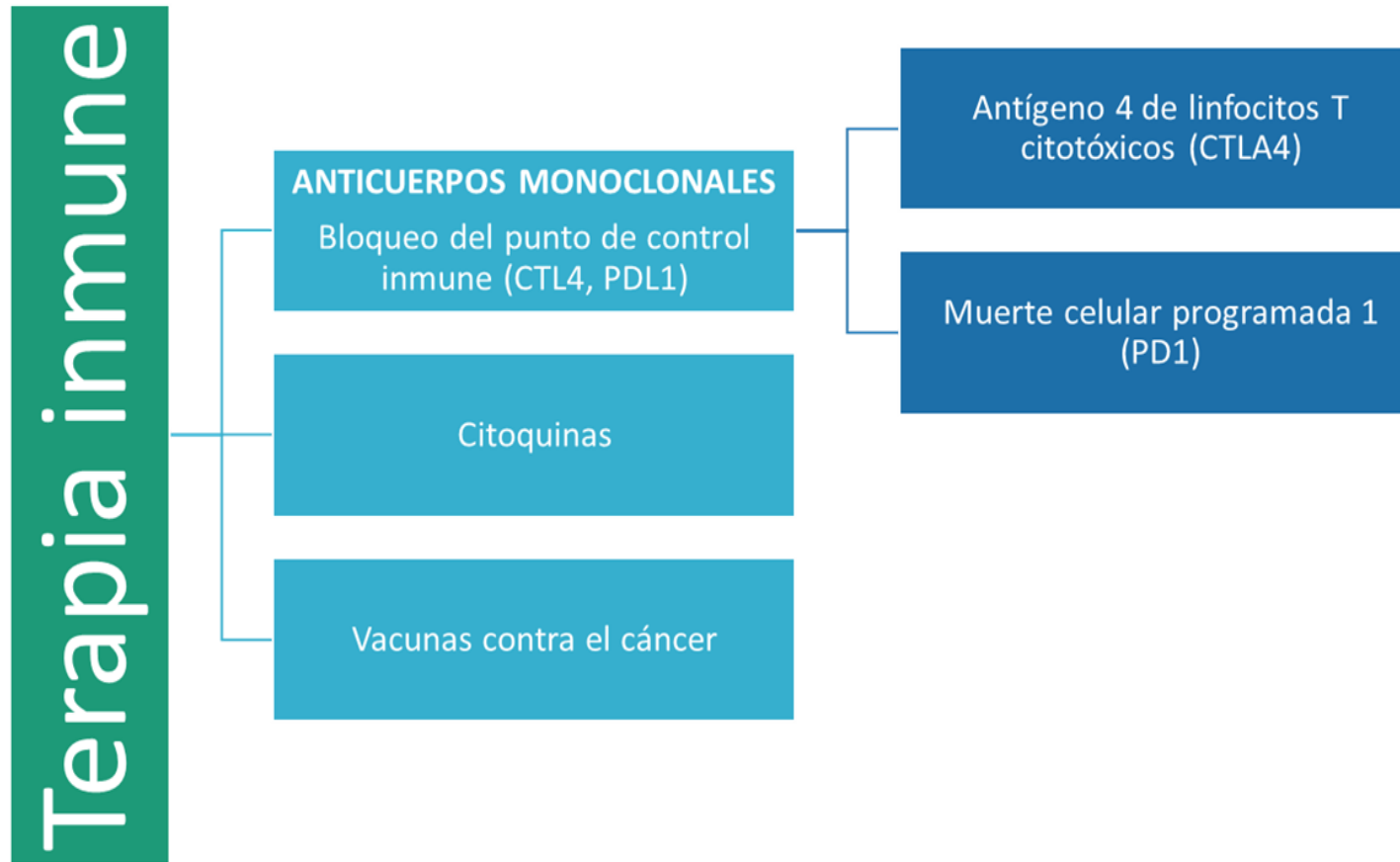


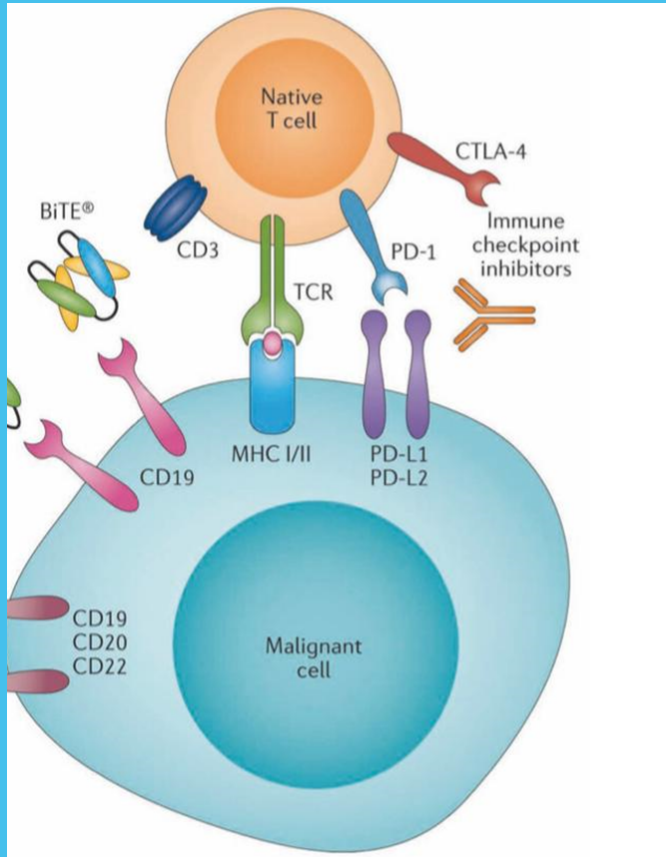
Anticuerpos monoclonales , citoquinas y vacunas.

La Inmunoterapia funciona de las siguientes maneras

- Detiene o retrasa el crecimiento de las células tumorales.
- Impide que el Cáncer se disemine a otros sitios del cuerpo.
- Ayuda al sistema inmunológico a destruir las células tumorales.

Existen varios tipos de Inmunoterapia:



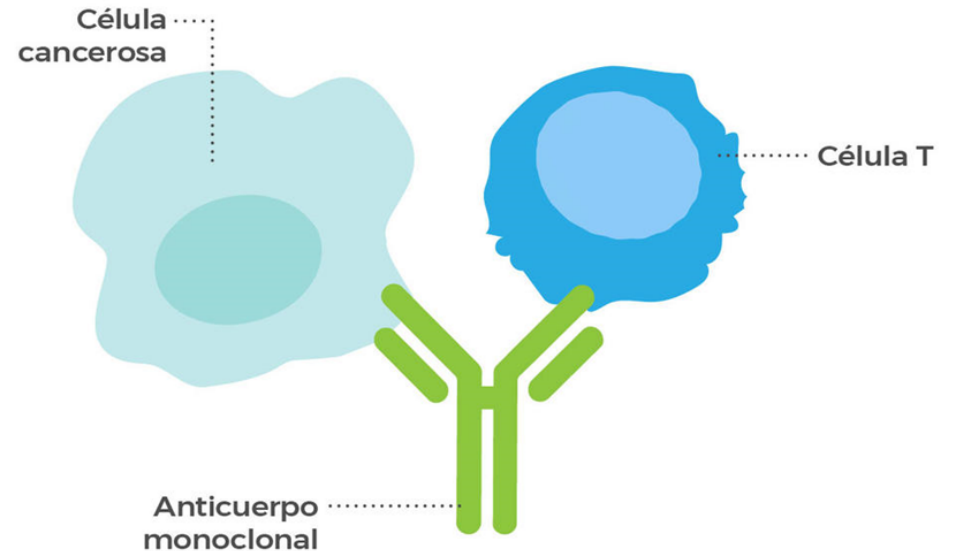


INMUNOTERAPIA

- Los puntos de Control Inmune (PDL1, CTLA4) son los principales moduladores de la respuesta anti Tumoral.
- Estos están presentes en las Células T y en las células Tumorales.
- La interacción con estos puntos de control, activa o Inactiva la respuesta Inmune.

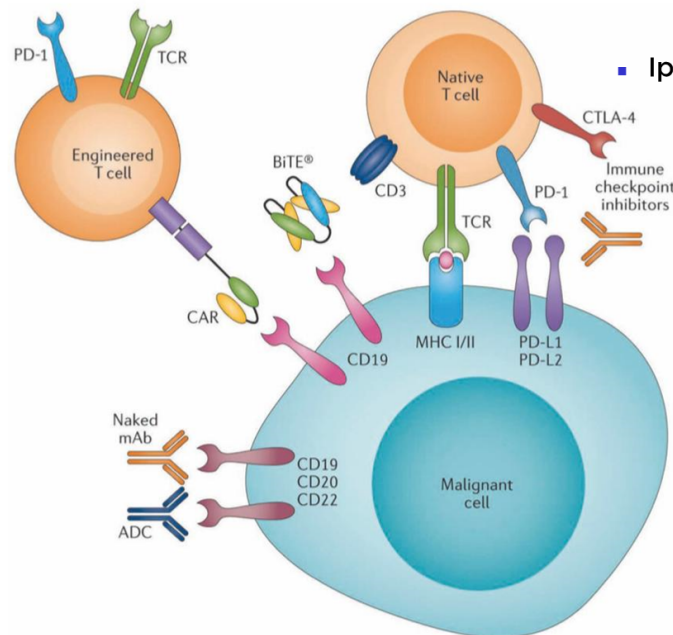
ANTICUERPOS MONOCLONALES

- Son Proteínas (Inmunoglobulinas) producidos por los Linfocitos B de memoria, y se unen a un epítipo específico en la célula target.
- Esta unión conduce a transmisión de señales intracelulares que resultan en **Apoptosis y Muerte celular programada**.
- Todos al final llevan el **sufijo Mab**.
 - **Ejm: BevacizuMAB, TrastuzuMAB.**
- Su aplicación es Intravenosa.



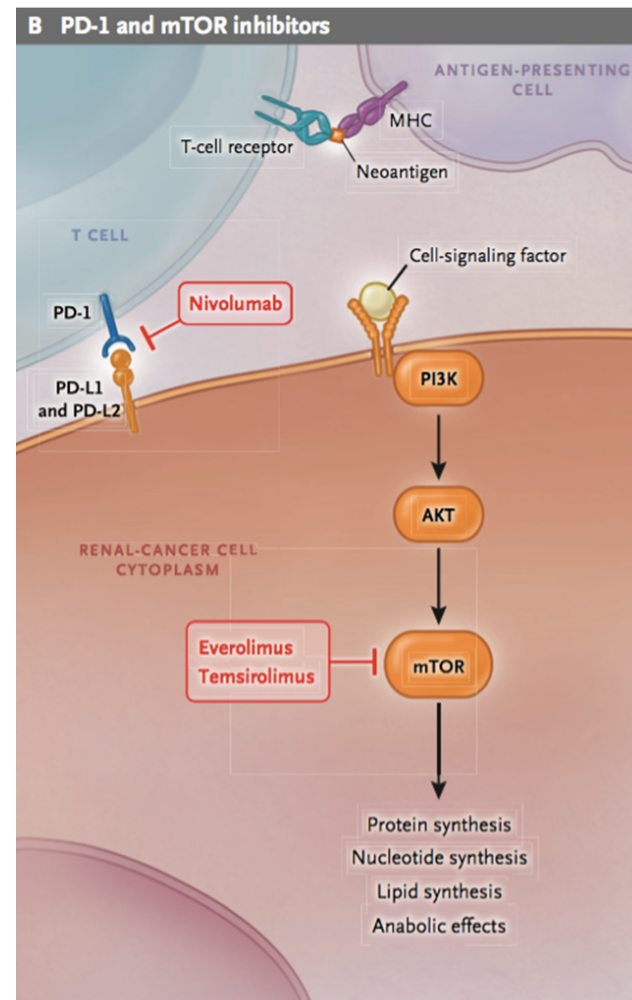
ANTICUERPOS MONOCLONALES

Blanco específico
Unión alta afinidad



- Ipilimumab (anti CTL4)
- Nivolumab (anti PD1)
- Pembrolizumab (anti PD1)
- Atezolizumab (anti PD-L1)
- Durvalumab (anti PD-L1)

- LAS CÉLULAS TUMORALES pueden estimular las vías de los puntos de control inmunitario para evadir el sistema inmunitario del huésped. Los inhibidores de los puntos de control inmunitarios median sus efectos antitumorales al liberar esta inhibición y volver a potenciar las respuestas inmunitarias contra las células malignas



ANTICUERPOS MONOCLONALES

Utilidad clínica

- 1: Melanoma
- 2: Cáncer Renal
- 3: Cáncer de Pulmon
- 4: Cáncer de Colon
- 5: Hepatocarcinoma

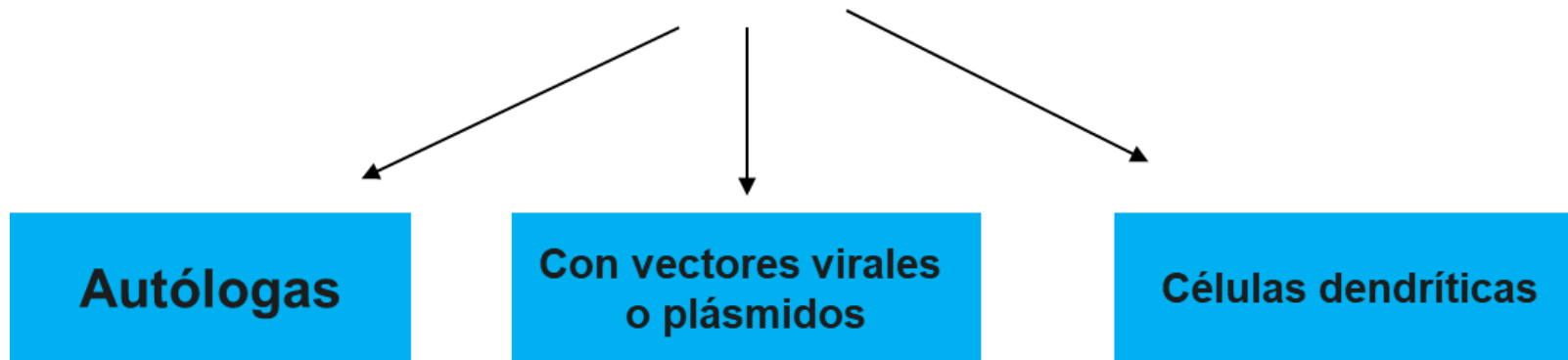
CITOQUINAS Y CÁNCER

- Son proteínas o glicoproteínas secretadas por el sistema inmunitario, capaces de actuar localmente o a distancia inhibiendo o incrementando la inmunidad

Interferon alfa-2b y la Interleukina-2.

VACUNAS y cáncer

- VACUNAS
 - Son una forma específica de inmunoterapia ACTIVA capaz de estimular una respuesta inmune que puede actuar directamente frente a antígenos tumorales específicos propios de cada paciente.



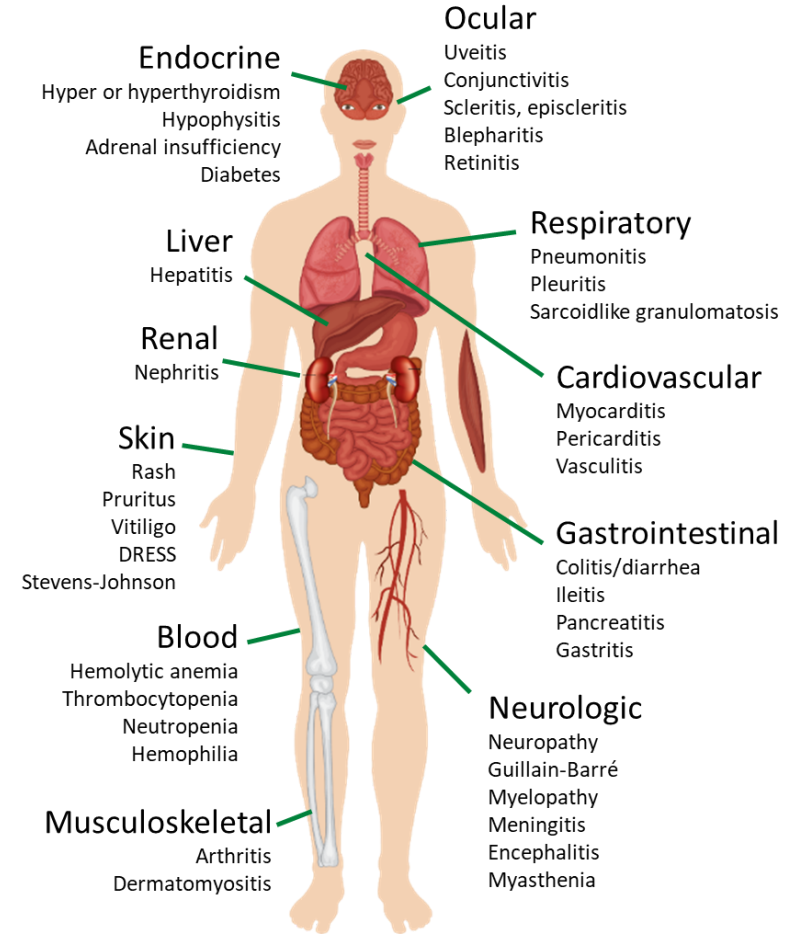
EFFECTOS ADVERSOS

CITOQUINAS: TOXICIDAD

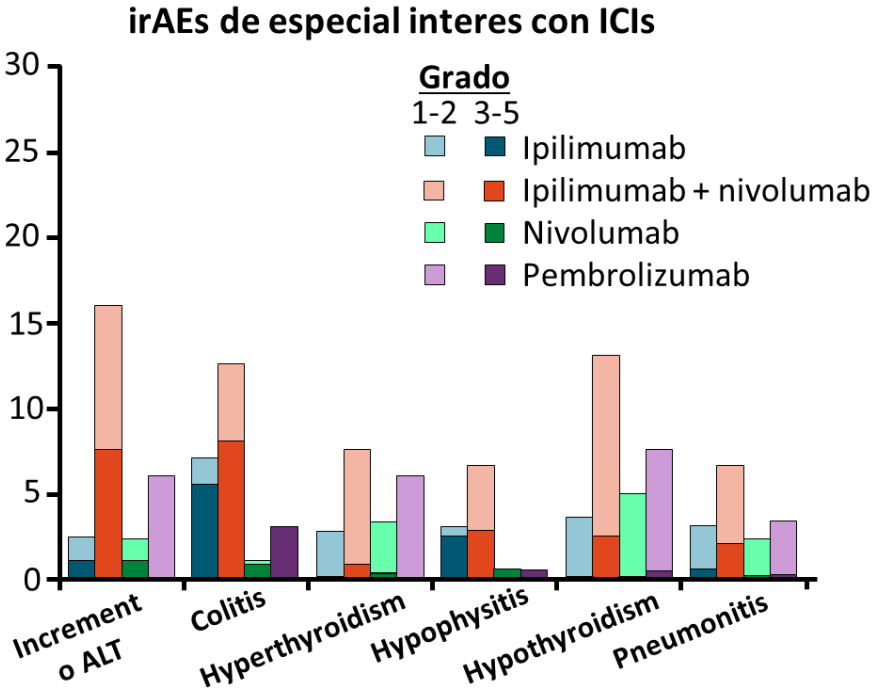
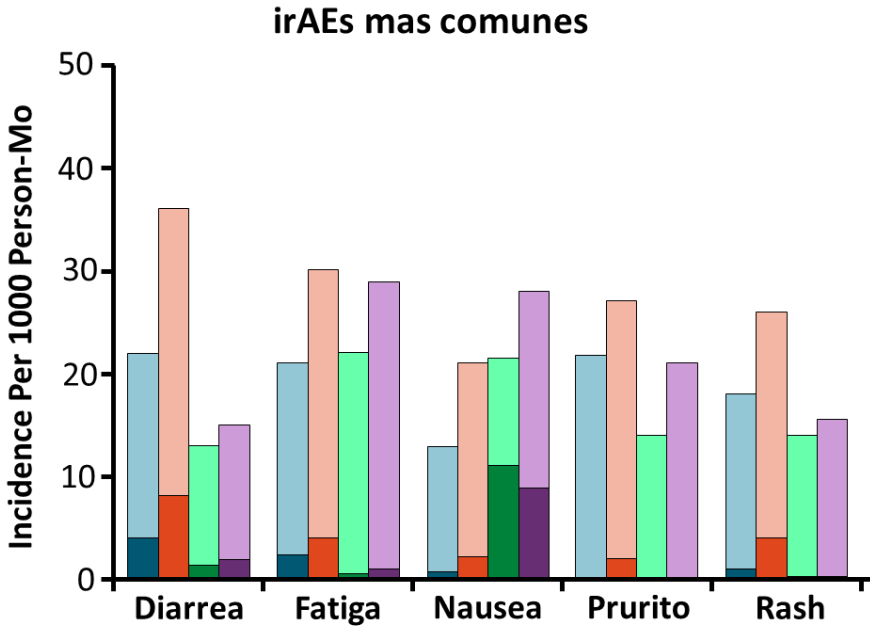
- Síndrome de **debilidad capilar**:
 - hipotensión, edema pulmonar, disminución de las resistencias vasculares y aumento de la precarga
 - Potencialmente mortal
- Toxicidad **hematológica**: grado II-III
- Toxicidad **hepática**: Hepatitis tóxica autolimitada
- **Nefrotoxicidad**
- **Astenia** intensa
- Síndrome **pseudogripal**: febrícula, dolores articulares

Espectro de Eventos adversos Inmuno-relacionados

Puesto que los agentes inmunoterapéuticos interfieren en las vías fisiológicas que regulan la homeostasis inmunitaria, se ha observado un espectro de efectos secundarios adversos que se asemejan a las enfermedades autoinmunitarias con su uso



EA Perfil de Seguridad



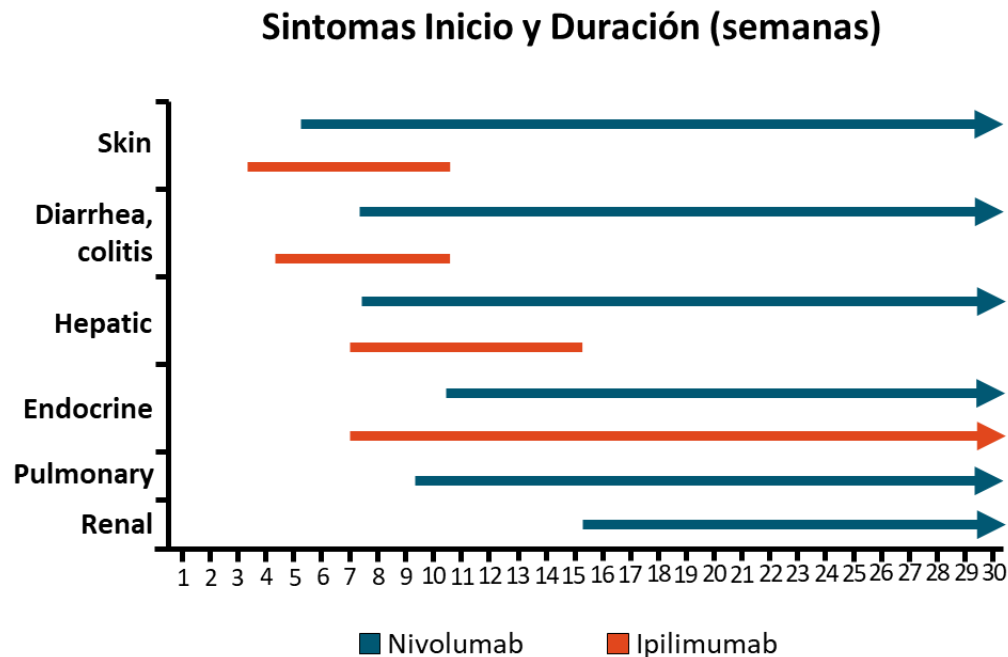
Madden (2017). Clin J Oncol Nurs.21:30.

ICI Monoterapia vs Terapia de Combinacion: Toxicidad

%	Ipilimumab	PD-1 Inhibidor	Ipilimumab + Nivolumab
Cualquier Sistema	27	16	56
Colitis* ^{2,3}	12	3	15
Piel	3	2	6
Endocrinopatias			
▪ Hipopituitarismo	3	<1	NR
▪ Hipotiroidismo	<1	1	1
Higado	2	3	20

- **Colitis** es la causa mas frecuente de MUERTE relacionada a un evento adverso relacionado a Inhibidor de CTL4.
- **Colitis** or miocarditis son la causa mas frecuente de MUERTE relacionada a un evento adverso **relacionado con terapia de Combinacion.**

irAEs: Inicio, Duración, y Severidad



- **Inicio**

- Mediana de Inicio 5-12 semanas
- Permanecen durante un largo periodo de Tiempo (en ocasiones)

- **Severidad**

- Incidencia y Severidad es alta con anti-CTLA-4.

Presentación Típica: irAEs mas comunes

irAEs Comunes	Presentación
Dermatologicos	Erupción maculopapular con o sin prurito, predominantemente en tronco y en menor medida en miembros superiores, extendiéndose a extremidades; manifestaciones eczematosas, liquenoides, psoriasiformes; reacciones cutáneas con ampollas
Diarrea/colitis	Diarrea, dolor abdominal, hematoquecia, pérdida de peso, fiebre, vómitos
Hepaticos	A menudo asintomático y diagnosticado a través de análisis de sangre de rutina.
Pancreatico	Elevación asintomática de amilasa/lipasa; quimioterapia; hallazgos clínicos de pancreatitis; dolor abdominal intenso, vómitos e inestabilidad hemodinámica
Endocrinos	Dolores de cabeza, trastornos visuales, fatiga, alteración de la conciencia, electrolitos alterados (particularmente hiponatremia), cambios de humor

irAEs Menos Común :

irAEs	Presentación
Pneumonitis	Disnea, tos, fiebre, dolor torácico
Renales	Creatinina sérica elevada, azotemia, incapacidad para mantener el equilibrio ácido-base o electrolítico, cambios en la diuresis, edema
Oculares	Cambios en la visión, fotofobia, sensibilidad/dolor, hinchazón de los párpados, proptosis, decoloración roja/púrpura, enrojecimiento de los ojos
Neurologic	Debilidad muscular progresiva o fluctuante, generalmente de proximal a distal; reflejos tendinosos profundos ausentes/reducidos; déficit sensitivo-motor; dolor de cabeza, fotofobia, rigidez de nuca con náuseas/vómitos; confusión, comportamiento alterado, convulsiones, pérdida de memoria a corto plazo, nivel de conciencia deprimido, debilidad focal, anomalía del habla
Cardiovascular	Malestar generalizado y fatiga, disnea, edema, fracción de eyección disminuida en Ecott
Musculoskeletal	dolor en las articulaciones, hinchazón; síntomas inflamatorios; rigidez después de la inactividad; mejora con el calor; mialgias; miositis

Manejo

- Leve
- Moderado
- Progresivo, Severo, Peligro de muerte

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

- Grado 1: Leve, asintomático; NO require intervención
- Grado 2: Moderado; require Intervención no invasiva
- Grado 3: Severa o medicamento significativa, pero no pone en peligro la vida
- Grado 4: Peligro de muerte; requiere Intervención Urgente
- Grado 5: Muerte relacionado al Efecto adverso



Grado 1: Leve



Grado 2: Moderado

Grado 3: Severa



Grado 4: Requiere intervención urgente

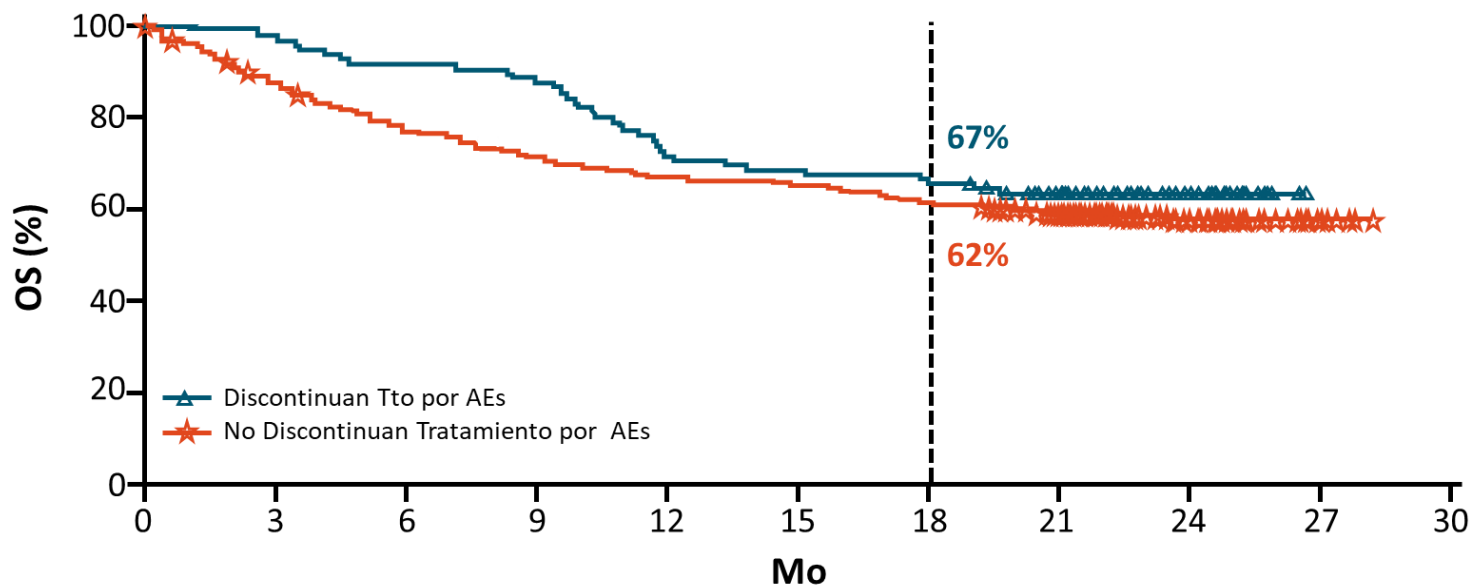
Manejo General de irAEs asociados a Inmunoterapia

Grado	Esteroides	Tratamiento	Recurrencia/Persistencia
1	<ul style="list-style-type: none"> Tratar con Sintomaticos, No esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> Puede continuar 	
2	<ul style="list-style-type: none"> Esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> Continue Tratamiento Diferir en pacientes seleccionados 	<ul style="list-style-type: none"> Esteroides Sistémicos
3	<ul style="list-style-type: none"> Esteroides Sistémicos, Destete prolongado 	<ul style="list-style-type: none"> Detener y discontinuar Tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Esteroides sistémicos y discontinue Tratamiento
4	<ul style="list-style-type: none"> Esteroides Sistémicos, Destete prolongado 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinúe (a menos que sea endocrino irAE) 	<ul style="list-style-type: none"> Agregar otro inmunosupresor

Esteroides sistémicos (VO or IV): 1-2 mg/kg/día PREDNISONA o equivalente

- Destete lento ≥ 4 semanas se recomienda

Cuál es el Efecto de irAEs en los Resultados a largo plazo en los pacientes?



No hay diferencia en Sobrevida Global en pacientes con Melanoma quienes suspenden Tratamiento (ipilimumab + Nivolumab) debido a irAEs vs aquellos que No suspenden. (HR: 0.79; 95% CI: 0.54-1.17; P = .2344)



Quito
Av.12 de Octubre 1073 y Roca
Edificio de la Facultad de Comunicación,
Lingüística y Literatura. Primer Piso. Oficina 106.



Teléfono:
(593-2) 299 1592 / (593)09 8 851 2839



Correo:
soportevirtual@puce.edu.ec