

Artículos de Interés

Asociación entre la respuesta al enfortumab vedotin y la neuropatía periférica en pacientes con carcinoma urotelial: un estudio retrospectivo multicéntrico.

Extraído de Nozomi Hayakawa, Eiji Kikuchi, Go Kaneko, et al. *Jpn J Clin Oncol.* 2024 Jun 29;hyae082. doi: 10.1093/jjco/hyae082.

Enfortumab vedotin (EV) fue aprobado para pacientes con carcinoma urotelial metastásico (CUM) que habían progresado después de la terapia contra el cáncer en septiembre de 2021 en Japón. La asociación entre la aparición de efectos secundarios relacionados con EV y el resultado clínico aún no se ha dilucidado.

Se identificaron 97 pacientes con CUM tratados con EV. La mediana del período de seguimiento fue de 7,0 meses. Se analizó retrospectivamente la eficacia y seguridad de EV.

La mediana de edad de los pacientes fue 71 años, el 39% tenía PS de 1 o más y el 56,7% tenía tumor primario en el tracto urinario superior. La tasa de respuesta general (ORR) a la terapia con EV, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) fueron del 43,3%, 7,52 meses y 12,78 meses, respectivamente. Cualquier grado de trastorno de la piel relacionado con el tratamiento, disgeusia, neuropatía periférica, trastorno

gastrointestinal e hiperglucemia se produjo en 61 (62,9%), 36 (37,1%), 34 (35,1%), 29 (29,9%) y 18 (18,6%) pacientes, respectivamente. Los pacientes con neuropatía periférica asociada a EV tuvieron una ORR significativamente mayor (58,8 % frente a 34,9 %, $P = 0,032$) y una mediana de SLP más prolongada (8,05 frente a 6,31 meses, $P = 0,017$) y SG (no alcanzada frente a 11,57 meses, $P = 0,008$, respectivamente) que aquellos sin ella. La aparición de neuropatía periférica después del tratamiento con EV y la presencia de diseminación peritoneal fueron factores asociados de forma independiente con la SLP (cociente de riesgo = 0,46, $p = 0,008$ y cociente de riesgo = 3,83, $p = 0,004$, respectivamente) y la SG (cociente de riesgo = 0,30; $p = 0,005$ y cociente de riesgo = 4,53, $p = 0,002$, respectivamente).

Se concluye que la aparición de neuropatía periférica relacionada con EV podría estar asociada con la eficacia de la terapia con EV en pacientes con CUM.

Un caso de anemia inmunoaplásica durante el tratamiento combinado con atezolizumab y quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico.

Extraído de Satoru Matsuki, Namiko Taniuchi, Naoko Okada, et al. *J Nippon Med Sch* 2024; 91 (3). https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2024_91-302.

Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) tienen efectos antitumorales duraderos. Sin embargo, las toxicidades autoinmunes en algunos pacientes producen eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario. Un hombre de 67 años con adenocarcinoma de pulmón fue sometido a lobectomía media derecha. Su historial médico incluía colitis ulcerosa que se controló bien con mesalazina, así como hipertensión y seminoma testicular curado. Tenía un historial de tabaquismo de 47 paquetes-año.

Para el tratamiento posoperatorio del CPNM en estadio IIB (pT3N0M0) se administró quimioterapia adyuvante,

es decir, 4 ciclos de cisplatino más pemetrexed. Las pruebas genéticas mostraron que las mutaciones eran todas de tipo nativo. La tinción inmunohistoquímica del tejido tumoral reveló que el 20% de las células tumorales expresaban PD-L1.

Diecisiete meses después de la cirugía, las exploraciones por tomografía computarizada (PET-CT) revelaron una marcada captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en múltiples nódulos en la pleura derecha lo que indicaba que el cáncer había recidivado con metástasis pleurales. En consecuencia, el paciente recibió su primera infusión de atezolizumab más bevacizumab más carboplatino

más paclitaxel (ABCP). Tres semanas después, los análisis de sangre fueron normales y se administró el segundo ciclo de ABCP. Al cabo de otras tres semanas, el recuento de plaquetas disminuyó a $5,3 \times 10^4$ plaquetas por μL , por lo que se suspendió el tercer ciclo. Treinta y ocho días después del segundo ciclo, desarrolló trombocitopenia grave con fatiga y petequias, sangrado de las extremidades inferiores, que resultó en ingreso hospitalario.

Su estado empeoró y desarrolló anemia, leucopenia y neutropenia. La administración de factor estimulante de colonias de granulocitos y antibióticos de amplio espectro para la neutropenia fue ineficaz y persistió la fiebre alta.

Dos meses después del inicio de trombocitopenia, el paciente desarrolló enfermedades respiratorias, fracaso multiorgánico y shock.

Este es el primer reporte de caso de un paciente con CPNM tratado con atezolizumab más agentes citotóxicos que desarrolló AA y no recuperó la función de la médula ósea. La AA inmune asociada con ICI es poco común y aún no se ha desarrollado un tratamiento. Este caso proporciona información sobre el manejo y la respuesta al tratamiento de pacientes con AA causada por ICI. Se deberían realizar más estudios para investigar el mecanismo y la patogénesis de la AA inmunitaria causada por los ICI.

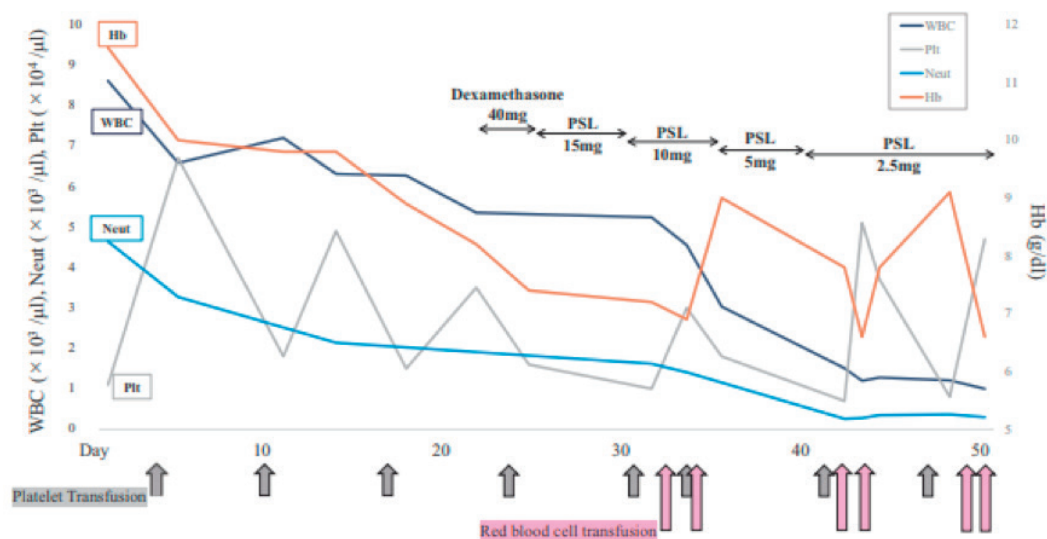


Fig. 3 Clinical course after hospitalization.

Blood testing on admission showed severe thrombocytopenia (platelet count, $1.1 \times 10^4 /\mu\text{L}$) and normal white and red blood cell counts. Platelet count did not recover after repeated platelet transfusions. Platelet-associated immunoglobulin G (PA-IgG) was elevated, suggesting idiopathic (or immune) thrombocytopenic purpura, and steroid therapy was started as diagnostic treatment. The patient was started on $40 \text{ mg} \times 4$ days of dexamethasone and continued on 15 mg/day of prednisolone, but his condition worsened and he developed anemia, leukopenia, and neutropenia.

Hombre de 67 años con leucemia linfocítica crónica (LLC) en terapia de mantenimiento con ibrutinib con infección persistente por SARS-CoV-2 que no responde a los tratamientos antivirales.

Extraído de Flavia Sanmartin, Eugenia Magrini, Emanuele Rando, et al. *Am J Case Rep.* 2024; 25: e941165-1–e941165-7. doi: 10.12659/AJCR.941165.

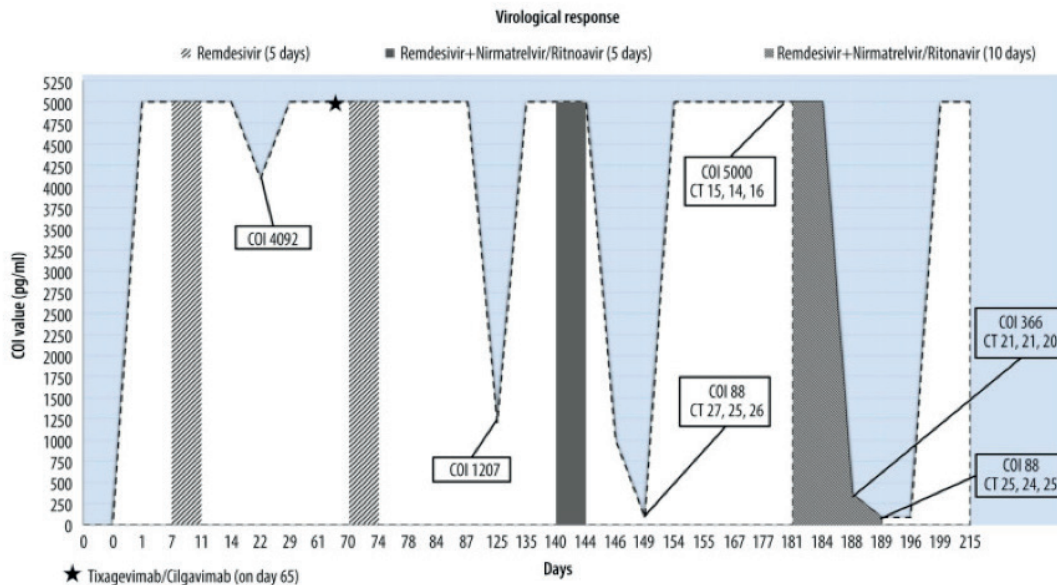
La infección por SARS-CoV-2 puede ser persistente en pacientes inmunocomprometidos con neoplasias hematológicas, a pesar del tratamiento antiviral. Este caso se corresponde con un hombre de 67 años con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (LLC), hipogammaglobulinemia secundaria y trombocitopenia en terapia de mantenimiento con ibrutinib, que presenta infección persistente por SARS-CoV-2 y que no responde al tratamiento antiviral, incluidos los fármacos remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir y tixagevimab/cilgavimab.

El paciente estuvo ingresado en 3 ocasiones en el hospital. En su primera hospitalización, fue tratado con remdesivir y corticosteroides intravenosos durante cinco días; sin embargo, las pruebas de detección nasofaríngeas moleculares y de antígeno fueron persistentemente positivos y se le dio de alta. Debido al empeoramiento respiratorio, fue rehospitalizado y, a pesar de ser tratado inicialmente con tixagevimab/cilgavimab y posteriormente con un ciclo de remdesivir de 5 días, las pruebas de SARS-CoV-2 siguieron siendo

positivas. A lo largo de su tercer ingreso hospitalario, el paciente fue sometido a terapia combinada con remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir durante 5 días, obteniendo una reducción significativa de la carga viral tanto en pruebas antigénicas como moleculares. Como último intento de lograr una negativización de las pruebas antes del alta, se administró un ciclo de 10 días de remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir combinados, con una reducción temporal de la carga viral, seguida de un aumento repentino inmediatamente después de

la interrupción de Paxlovid. Debido al empeoramiento de la enfermedad hematológica y a las sobreinfecciones bacterianas, el paciente empeoró gradualmente hasta la muerte.

Este es un caso de correlación entre la infección persistente por SARS-CoV-2 y el estado de inmunosupresión en huéspedes hematológicos. En estos pacientes, la carga viral se mantiene elevada, favoreciendo la evolución del virus, y la inmunodeficiencia a su vez dificulta identificar la actitud terapéutica adecuada.



Nivolumab neoadyuvante versus observación en pacientes con carcinoma de células renales sometidos a nefrectomía (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado.

Extraído de Allaf ME, Kim SE, Master V, et al. Volume 33 Supplement 75545-S1382 Abstract Book of the ESMO Congress 2022, 9 - 13 September 2022 DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.072.

El tratamiento estándar para pacientes con carcinoma de células renales de riesgo intermedio a alto es la nefrectomía parcial o radical seguida de vigilancia. El objetivo de este estudio fue investigar el uso de nivolumab antes de la nefrectomía seguida de nivolumab adyuvante en pacientes con carcinoma de células renales de alto riesgo para determinar la supervivencia libre de recurrencia en comparación con la cirugía únicamente. En este ensayo fase 3, abierto y aleatorizado (PROSPER EA8143), se reclutaron pacientes de 183 centros comunitarios y académicos de EE. UU. y Canadá. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1, con estadio clínico T2 o superior no tratado previamente o carcinoma de células renales Tany N+ de histología de células claras o no claras planificado para llevar a cabo una nefrectomía parcial o radical. Fueron elegibles para su inclusión pacientes seleccionados con enfermedad oligometastásica, que estaban libres

de enfermedad en otras localizaciones dentro de las 12 semanas posteriores a la cirugía. Se asignaron aleatoriamente (1:1) a los pacientes mediante bloques permutados (tamaño de bloque de 4) dentro del estrato (estadio TNM clínico) a nivolumab más cirugía o cirugía solo seguida de vigilancia. En el grupo de nivolumab, se administraron 480 mg de nivolumab antes de la cirugía, seguidos de nueve dosis de nivolumab adyuvante. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de recurrencia revisada por el investigador en pacientes con carcinoma de células renales evaluados en todos los pacientes asignados al azar, independientemente de la histología. La seguridad se evaluó en todos los pacientes asignados al azar que iniciaron el tratamiento del protocolo asignado. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03055013, y está cerrado para su reclutamiento.

Entre el 2 de febrero de 2017 y el 2 de junio de 2021, se asignaron 819 pacientes aleatoriamente a recibir

nivolumab más cirugía (404 [49 %]) o solo cirugía (415 [51 %]). 366 (91%) de 404 pacientes asignados al grupo de nivolumab más cirugía y 387 (93%) de 415 pacientes asignados al grupo de cirugía solamente comenzaron el tratamiento. La mediana de edad fue de 61 años (RIC 53-69). Docientas cuarenta y ocho (30%) de 819 pacientes eran mujeres y 571 (70%) eran hombres. En cuanto a la raza, 672 (88%) eran blancos y 77 (10%) eran hispanos o latinos. El Comité de monitorización de Seguridad y Datos detuvo el ensayo en un análisis intermedio planificado (25 de marzo de 2022) debido a su falta de eficacia. La mediana de seguimiento fue de 30,4 meses (RIC 21,5-42,4) en el grupo de nivolumab y de 30,1 meses (21,9-41,8) en el grupo de cirugía sola. 381 (94%) de 404 pacientes en el grupo de nivolumab más cirugía y 399 (96%) de 415 en el grupo de cirugía sola tenían carcinoma de células renales y se incluyeron en el análisis de supervivencia libre de recurrencia. Hasta el corte de datos (24 de mayo de 2023), la supervivencia libre de recurrencia no fue significativamente diferente entre nivolumab (125 [33%] de 381 tuvieron eventos de supervivencia libre de recurrencia) versus cirugía sola (133 [33%] de 399; índice de riesgo 0,94 [IC 95% 0,74-1,21]; unilateral $p=0,32$). Los eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento más comunes fueron

elevación de la enzima lipasa (17 [5%] de 366 pacientes en el grupo de nivolumab más cirugía versus ninguno en el grupo de cirugía sola), anemia (siete [2%] versus nueve [2 %]), aumento de la alanina aminotransferasa (diez [3%] frente a uno [$<1\%$]), dolor abdominal (cuatro [1%] frente a seis [2%]) y aumento de la amilasa sérica (nueve [2%] frente a ninguno). 177 (48%) pacientes en el grupo de nivolumab más cirugía y 93 (24%) en el grupo de cirugía sola tuvieron eventos adversos de grado 3-5 debido a cualquier causa, el más común de los cuales fue anemia (23 [6%] vs 19 [5%]), hipertensión (27 [7%] frente a nueve [2%]) y lipasa elevada (18 [5%] frente a seis [2%]). Murieron 48 (12%) de 404 pacientes en el grupo de nivolumab y 40 (10%) de 415 en el grupo de cirugía sola, de los cuales ocho (2%) y tres (1%), respectivamente, se determinaron como relacionados con el tratamiento. Conclusiones: el nivolumab neoadyuvante a la nefrectomía seguido de nivolumab adyuvante no mejoró la supervivencia libre de recurrencia versus la cirugía seguida únicamente de vigilancia en pacientes con carcinoma de células renales de alto riesgo.

Trastorno hepatobiliar a largo plazo asociado a la farmacovigilancia de trastuzumab emtansina empleando la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA.

Extraído de Kim HJ, Yoon JH, Park YH. *Sci Rep* 14, 19587 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69614-x>.

Trastuzumab emtansina (T-DM1) se utiliza ampliamente como tratamiento de segunda línea y posterior para el cáncer de mama HER2+ metastásico y se ha mostrado prometedor en el tratamiento temprano del cáncer de mama, particularmente en entornos adyuvantes para la enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, han surgido preocupaciones con respecto a las reacciones adversas hepáticas a largo plazo no identificadas en los ensayos clínicos. Se investigó las posibles señales de seguridad de T-DM1 en los trastornos hepatobiliares y el tiempo de aparición de las reacciones adversas utilizando la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA. Las reacciones adversas sospechosas se extrajeron y dividieron en dos grupos: T-DM1 (N = 3387) y otros fármacos (N = 11.833.701). Se identificó la señal potencial para T-DM1 en el trastorno hepatobiliar (odds ratio de informe [ROR] = 5,66, intervalo de confianza

[IC] del 95 % = 5,11-6,27; componente de información [IC] = 2,35, intervalo de credibilidad [CrI] del 95 % = 2,18 -2,51). Un análisis de subgrupos indicados para cáncer de mama (2519 T-DM1; 172,329 otros medicamentos) también identificó una posible señal de seguridad (ROR = 3,28, IC 95 % = 2,92-3,68; IC = 1,53, CrI 95 % = 1,35-1,71). La mediana del tiempo de aparición de los trastornos hepatobiliares asociados a T-DM1 fue de 41 días. Para los trastornos hepatobiliares prolongados y crónicos, la mediana de los tiempos fue de 322,5 y 301,5 días, respectivamente. Estos hallazgos resaltan la necesidad de realizar más investigaciones para fundamentar las decisiones clínicas sobre la duración óptima del tratamiento con T-DM1, equilibrando los beneficios con las posibles reacciones adversas.