

## Artículos de Interés

### Efecto adverso inmunorelacionado similar al Síndrome de Behcet tras el tratamiento con pembrolizumab.

Extraído de Qiao Chen, Deyu Li, Guifeng Zhang et al. *BMC Pulm Med.* 2024 Apr 5;24(1):166. doi: 10.1186/s12890-024-02986-y.

En los últimos años, la aparición de la inmunoterapia ha renovado la terapéutica. A diferencia de la terapia antitumoral tradicional, los efectos adversos inmunorelacionados en la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado, los pulmones y las glándulas endocrinas son frecuentes. En la actualidad, sólo se ha descrito un caso previo de efecto adverso similar al síndrome de Behcet tras tratamiento con pembrolizumab.

Mujer de 43 años diagnosticada de adenocarcinoma de origen desconocido, probablemente pulmonar, con metástasis ganglionar y ósea de adenocarcinoma con lesión primaria desconocida. Fue tratada con pembrolizumab 200 mg cada tres semanas en

combinación con quimioterapia durante 6 ciclos, seguido de mantenimiento con pembrolizumab en monoterapia. Sin embargo, desarrolló un síndrome de Behcet con úlcera oral, úlcera genital, flebitis y pérdida de visión tras 9 ciclos de pembrolizumab. Fue tratada con prednisona 5 mg por vía oral tres veces al día. Dos semanas después, la dosis de glucocorticoide se fue disminuyendo gradualmente con mejoría de los síntomas. Tras un periodo sin tratamiento, la paciente solicitó continuar con pembrolizumab. Lamentablemente, los síntomas anteriores reaparecieron el segundo día tras el nuevo ciclo con pembrolizumab, por lo que se volvió a administrar glucocorticoides. Los síntomas mejoraron y la enfermedad quedó bajo control.



Figura 1 – Manifestaciones clínicas tras tratamiento con pembrolizumab

En vista del crecimiento exponencial de los inhibidores del punto de control inmunitario en una variedad de tumores, debemos estar atentos a los efectos

adversos inmunorelacionados, especialmente a las manifestaciones reumáticas.

### Incidencia de daño pancreático y pancreatitis en pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario.

Extraído de Yasuki Hori, Itaru Naitoh, Aya Naiki-Ito, et al. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024 Apr 1;15(4):e00667. doi: 10.14309/ctg.000000000000667.

Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs) son cada vez más usados para el tratamiento del cáncer. El daño pancreático inducido por los ICIs (ICI-PI), que se

considera un efecto adverso inmunorelacionado que puede actuar como factor de riesgo de pancreatitis, no está bien documentado en la literatura.

Se incluyeron todos los pacientes que recibieron ICIs para el tratamiento de tumores de alto riesgo desde agosto 2015 hasta octubre 2022. Se analizó la incidencia de ICI-PI y ICI-pancreatitis basada en los criterios de la guía Common Terminology Criteria for Adverse Events. Los resultados clínicos, patológicos y las imágenes diagnósticas fueron analizadas.

Se incluyeron un total de 843 pacientes. En un análisis multivariable se asoció la inmunoterapia dual o simultánea y la administración de 10 o más ciclos de ICIs como factores predictivos de daño pancreático, incluido las de grado  $\geq 3$ . Asimismo, aquellos pacientes que recibieron inmunoterapia simultánea mostraron una mayor incidencia de pancreatitis de grado  $\geq 3$  comparada con aquellos que recibieron inmunoterapia asincrónica en un análisis univariante ( $p = 0,032$ ). Una quinta parte

de los pacientes (16/70) con daño pancreático de grado 3 o mayor tuvieron pruebas de imagen con evidencia de pancreatitis aguda leve. La pancreatitis asociada a ICIs se observó en un 5,7% de los pacientes (48/843), incluyendo un 1,8% (15/843) con pancreatitis moderada o severa (grado  $\geq 2$ ). Los casos sintomáticos (0,36%; 3/843) fueron tratados con esteroides con resultados favorables. La inmunohistoquímica de CD4 y CD8 reveló una mayor infiltración de linfocitos CD4+ y CD8+.

La inmunoterapia dual y simultánea es un factor de riesgo de ICI-PI. Aunque la mayoría de pacientes diagnosticados de ICI-PI o pancreatitis asociada a ICIs fueron asintomáticos y tuvieron una ratio de mortalidad bajo, resultados a largo plazo, incluyendo análisis de la función endocrina y exocrina, deben ser analizados.

## Características clínicas y genotipado HLA en pacientes con reacciones adversas inducidas por oxaliplatino.

Extraído de Hung-Chih Hsu, Wen-Hung Chung, Yung-Chang Lin et al. *Allergol Int.* 2024 Oct;73(4):580-586. doi: 10.1016/j.alit.2024.03.003.

El oxaliplatino es comúnmente usado para tratar tumores de origen digestivo. Sin embargo, sus aplicaciones están limitadas debido a los potenciales efectos adversos (EAs), particularmente el shock anafiláctico grave. No existe un método para predecir o prevenir EAs causados por oxaliplatino. Por ello, el objetivo de este estudio es investigar la predisposición genética HLA y los mecanismos inmunológicos que inducen dichos EAs.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo con 154 pacientes con EAs inducidos por oxaliplatino entre 2016-2021. El genotipo HLA se realizó en 47 pacientes, 1100 controles entre la población general y 34 controles tolerantes a oxaliplatino entre 2019-2023. El test de activación de basófilos in vitro (BAT) fue llevado a cabo, así como la determinación de niveles de IgE específicos.

La incidencia de EAs inducidos por oxaliplatino y de shock anafiláctico en nuestra cohorte fue del 7,1% y 0,15% respectivamente. De los 154 pacientes, 67,5%

sufrieron rash/erupción y el 26% tuvieron reacciones de hipersensibilidad (HRs) causadas por oxaliplatino. El estudio genético mostró que el alelo HLA-DRB\*12:01 se asoció con HRs inducidas por oxaliplatino comparado con la población general (sensibilidad = 42,9%; odds ratio (OR) = 3,4%; 95% CI 1,4 – 8,2;  $p = 0,008$ ) y los pacientes tolerantes a oxaliplatino (OR = 12; 95% CI = 2,3 – 63,7;  $p = 0,001$ ). El BAT mostró una mayor activación de basófilos CD63+ en pacientes con HRs inducido por oxaliplatino comparado con los pacientes tolerantes a oxaliplatino ( $p < 0,05$ ). Solo 4 pacientes (8,5%) con EAs inducidos por oxaliplatino fueron positivos para la IgE específica de oxaliplatino.

Este estudio demuestra que el 26% de los pacientes con EAs inducidos por oxaliplatino no pudieron someterse a una nueva administración de oxaliplatino. El HLA DRB\*12:01 se posiciona como un marcador genético de hipersensibilidad inducida por oxaliplatino.

## Riesgo y reversibilidad de la cardiotoxicidad por osimertinib en una población en vida real.

Extraído de Minjung Bak, Hyukjin Park, Se-Hoon Lee et al. *J Thorac Oncol.* 2025 Feb;20(2):167-176. doi: 10.1016/j.jtho.2024.10.003.

Osimertinib, un inhibidor de tercera generación de tirosin quinasa EGFR, es la primera línea de tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico. Esto es gracias a que ha demostrado grandes beneficios en supervivencia, a pesar de la cardiotoxicidad, mostrada particularmente en resultados en vida real. El objetivo de

este estudio es evaluar la incidencia, factores de riesgo y reversibilidad de la cardiotoxicidad por osimertinib.

Se analizaron 1126 pacientes con CPNM tratados con osimertinib entre mayo 2016 y abril 2023 en dos centros oncológicos. La cardiotoxicidad por osimertinib se

definió como una variable compuesta de disfunción cardíaca, arritmia de nuevo diagnóstico y muerte de causa cardíaca. El seguimiento total fue de 20,6 (10,8-35,2) meses.

El osimertinib se administró por una mediana de 12,4 meses. La incidencia de cardiotoxicidad fue de 4,7%. La edad avanzada (hazard ratio con intervalo confianza 95% (HR; 95% IC) 1,07 [1,04-1,09],  $p < 0,001$ ), antecedentes de insuficiencia cardíaca (3,35 [1,67-9,64],  $p = 0,025$ ), fibrilación auricular (3,42 [1,27-9,22],  $p = 0,015$ ) e insuficiencia ventricular izquierda (0,82 [0,79-0,96],  $p = 0,005$ ) se asociaron independientemente con el desarrollo de cardiotoxicidad. La ratio de reversibilidad

fue del 82,4%, lo que no difirió entre los pacientes que continuaron con el tratamiento y los que no.

En la práctica clínica real, la incidencia de cardiotoxicidad con osimertinib fue del 4,7%, de los que un 3,4% fue disfunción cardíaca que requirió intervención. Estos resultados son más altos a los reportados previamente. Dado que se trata de una medicación a largo plazo y al aumento de mortalidad que se asocia con la cardiotoxicidad, la monitorización es crucial, especialmente en pacientes de edad avanzada, con antecedentes de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o insuficiencia ventricular izquierda.

## Asociación entre efectos adversos multisistémicos inmunorelacionados y supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con inhibidores de PD-1/PD-L1 en monoterapia.

Extraído de Atsushi Yamaguchi, Yoshitaka Saito, Keisuke Okamoto et al. *In Vivo.* 2024 Nov-Dec;38(6):2886-2896. doi: 10.21873/invivo.13770.

Los efectos adversos inmunorelacionados (irAEs) ocurren en varios órganos y, en ocasiones, multiplican el tiempo de seguimiento con inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs). El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre el número de irAEs y los resultados clínicos.

Estudio retrospectivo que incluye pacientes con cáncer de pulmón, melanoma y cáncer de cabeza y cuello que fueron tratados con algún fármaco de la familia de proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte programada (PD-1/PD-L1) en monoterapia. Se evaluó la asociación entre el número de irAEs y la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante regresión de

Cox. Para eliminar el sesgo de inmortalidad, se realizó un análisis adicional.

En total, 92, 69 y 37 pacientes fueron clasificados en los grupos sin irAEs, con 1 irAE y con irAEs multisistémicos, respectivamente. Los irAEs multisistémicos se asociaron con una mejor SLP en comparación con el grupo sin irEA. Sin embargo, en el análisis a las 12 semanas, el grupo de irAEs multisistémicos se asoció con una peor SLP comparada con el grupo sin irAE. Además, la ratio de suspensiones de tratamiento en el grupo de irAEs multisistémicos (62,5%) fue superior al del grupo con un único irAE (17,3%) a las 12 semanas.

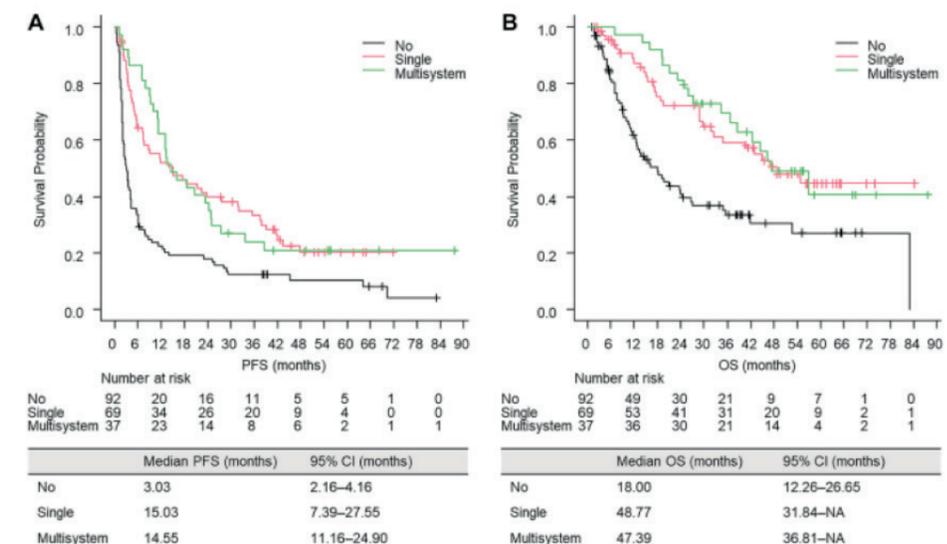


Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B)

La incidencia de irAEs multisistémicos se asoció con mejores resultados clínicos en pacientes con cáncer de pulmón, melanoma y cabeza y cuello tratados con inhibidores de PD-1/PD-L1 en monoterapia. Sin embargo, estos resultados pueden estar influenciados por el sesgo

de inmortalidad. Cuando se tuvo en cuenta este sesgo, el desarrollo precoz de irAEs multisistémicos en un plazo de 12 semanas se relacionó con la suspensión del tratamiento y peores resultados clínicos.

## Perfil de seguridad de Sacituzumab Govitecan en pacientes con cáncer de mama: una revisión sistemática y meta-análisis.

Extraído de: Maria Inez Dacoregio, Isabella Michelon, Caio Ernesto do Rego Castro et al. *Breast*. 2025 Feb; 79:103853. doi: 10.1016/j.breast.2024.103853.

Sacituzumab Govitecan (SG) es el primer anticuerpo conjugado (ADC) cuyo mecanismo de acción consiste en la unión a la superficie celular de las células que expresan Trop 2 y ha demostrado resultados clínicamente relevantes en pacientes con cáncer de mama (CM). Sin embargo, estos resultados van acompañados de una toxicidad significativa. Por ello, se diseña una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la seguridad y tolerabilidad de SG en esta población.

Se realizó una búsqueda de la seguridad de SG en pacientes con CM en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane y en las páginas web de ensayos clínicos de ASCO y ESMO. El análisis estadístico se realizó en R® (v. 4.2.2) usando un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad se evaluó mediante el test de I<sup>2</sup>.

Siete estudios, tres ensayos clínicos randomizados y cuatro ensayos fase I/II de brazo único, se incluyeron, con un total de 928 pacientes en el grupo de SG y 576 pacientes en el grupo con el tratamiento de elección en práctica clínica. La mayoría de pacientes estaban diagnosticados de CM triple negativo (54,4%; n = 505), enfermedad metastásica (89,8%; n = 833) y habían llevado al menos 2 líneas de tratamiento previo. Los efectos adversos (EAs) más comunes de cualquier grado fueron: neutropenia (70%, 95% CI 64-76%), seguido de náuseas (62%, 95% CI

55-68%), diarrea (54%, 95% CI 47-60%) y anemia (51%, 95% CI 38-65%). En cuanto a los efectos adversos graves, el 46% de los pacientes desarrollaron neutropenia de grado  $\geq 3$ . Comparado con el grupo control, se observó un mayor riesgo de neutropenia (OR 3,11, 95% CI 1,62-5,99, I<sup>2</sup> = 81%; p < 0,001), diarrea (OR 6,82, 95% CI 3,99-11,66, I<sup>2</sup> = 64%; p < 0,001) y anemia (OR 2,26, 95% CI 1,20-4,27, I<sup>2</sup> = 78%; p = 0,012). La reducción de dosis y discontinuación del tratamiento ocurrió en un 22% y 4% de pacientes, respectivamente, y se documentaron 19 muertes (2%). La mayoría de ellas no fueron relacionadas con el tratamiento.

Esta revisión sistemática y meta-análisis supone una visión completa de los resultados de los distintos ensayos clínicos con respecto a la seguridad y manejo de la toxicidad de SG en pacientes con CM. Se reportan altos grados de neutropenia, diarrea, náuseas y anemia. Son necesarios protocolos que establezcan medidas profilácticas y estrategias para mitigar la toxicidad relacionada con SG.