



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 7

Toxicidad Inmunorelacionada

Material
Formativo

Toxicidad Pulmonar

7.7 Toxicidad Pulmonar

La incidencia de neumonitis varía en los diferentes ensayos clínicos según el fármaco utilizado y el tipo de neoplasia tratada, pero se acepta que es un evento poco frecuente que aparece en menos de un 10% de los pacientes (Chen, Ann Oncol 2015). No obstante, hay que tener en cuenta que representa una de las complicaciones más graves y puede conllevar incluso la muerte del paciente.

Existe una enorme variabilidad en la frecuencia, momento de aparición, características, gravedad, manejo y pronóstico, por lo que se está haciendo un gran esfuerzo por estudiar todos estos aspectos.

En el caso del tratamiento con antiCTLA4, y más concretamente Ipilimumab, es una complicación muy rara (<1%), pero con los antiPD1 y antiPDL1 es algo más frecuente. Esta complicación suele aparecer en los primeros 3 meses en el caso de los antiCTLA4 y en los primeros 6 en el de los antiPD1. Suele resolverse en unos 3 meses (Weber, Cancer 2013). Sin embargo, estos datos son muy variables, pudiendo iniciarse incluso tras la primera dosis (especialmente en presencia de patología pulmonar) o incluso cuando ya se ha retirado la inmunoterapia.

Aparición de infiltrados pulmonares bilaterales de predominio en base derecha:



Diagnóstico

Anamnesis

La clínica más frecuente es la disnea y la tos no productiva. Otros síntomas menos frecuentes son la fiebre y el dolor torácico.

Un tercio de los pacientes están asintomáticos.

En ocasiones se asocia con otros eventos adversos relacionados con la inmunoterapia.

Factores de riesgo (Possick J, Clin Chest Med 2017)

- Está en relación con el tipo de fármaco más que con el tipo de neoplasia. El carcinoma de pulmón no microcítico tiene algo de mayor incidencia de neumonitis que el melanoma por los fármacos administrados y porque en algunos pacientes que realizan radioterapia torácica previa parece que se cree que existe un mayor riesgo de neumonitis.. Los pacientes con neoplasias hematológicas y los carcinomas escamosos de cabeza y cuello también presentan tasas elevadas, pero el tamaño muestral del que disponemos es mucho menor, lo que no nos permite sacar conclusiones.
- Patologías intersticiales previa, incluyendo el hábito tabáquico(tanto fumadores como exfumadores, aunque no está ciertamente confirmado).
- Uso concurrente o secuencial de antiPD1 y antiCTLA4, pudiendo alcanzar una incidencia del 10% en estos casos. La quimioterapia no esta asociada y la radioterapia previa se cree que puede aumentar el riesgo por dos aspectos. La RADIOTERAPIA que conduce a la muerte inmunogénica de las células cancerosas en el microambiente tumoral, lo que a su vez puede dar lugar a efectos pro-inmunógenos aumentando el riesgo de la aparición del efecto secundario “autoimmune-like y por la . HIPERSENSIBILIDAD POR RADIOTERAPIA (“radiation recall”): se define como el daño producido al endotelio alveolar que está latente y se manifiesta más tarde por el uso de un tratamiento sistémico. Dicha reacción inflamatoria que se desarrolla en los sitios previamente irradiados, semanas o meses después de la finalización de la radioterapia.
- No se ha asociado la expresión de PDL1 con un mayor riesgo.
- No se ha asociado con la línea de tratamiento.
- Respuesta al tratamiento: en general, la respuesta al tratamiento no se ha asociado con una mayor tasa de neumonitis. En grandes cohortes de pacientes tratados con antiPD1 y antiPDL1, la mayoría de los pacientes con neumonitis se han clasificado como largos respondedores (61%), sin embargo el significado de este hecho no queda claro.

¿Cómo definimos la toxicidad pulmonar?

Los grados de toxicidad pulmonar están definidos según los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0(CTCAE v4) para los tratamientos con quimioterapia + radioterapia. Para el manejo de las toxicidades pulmonares inmurelacionadas existen otras guías que son las americanas (ASCO) y las europeas (ESMO) para poder realizar la adecuada actuación en el manejo de los diferentes problemas inmunorelacionados.

grado 1	Ausencia de síntomas Sólo cambios radiológicos
grado 2	Síntomas leves o moderados que limitan actividades de esfuerzo
grado 3	Síntomas severos que provocan dependencia del paciente para las actividades de la vida diaria. Hipoxia/insuficiencia respiratoria
grado 4	Insuficiencia respiratoria que requiere intubación orotraqueal

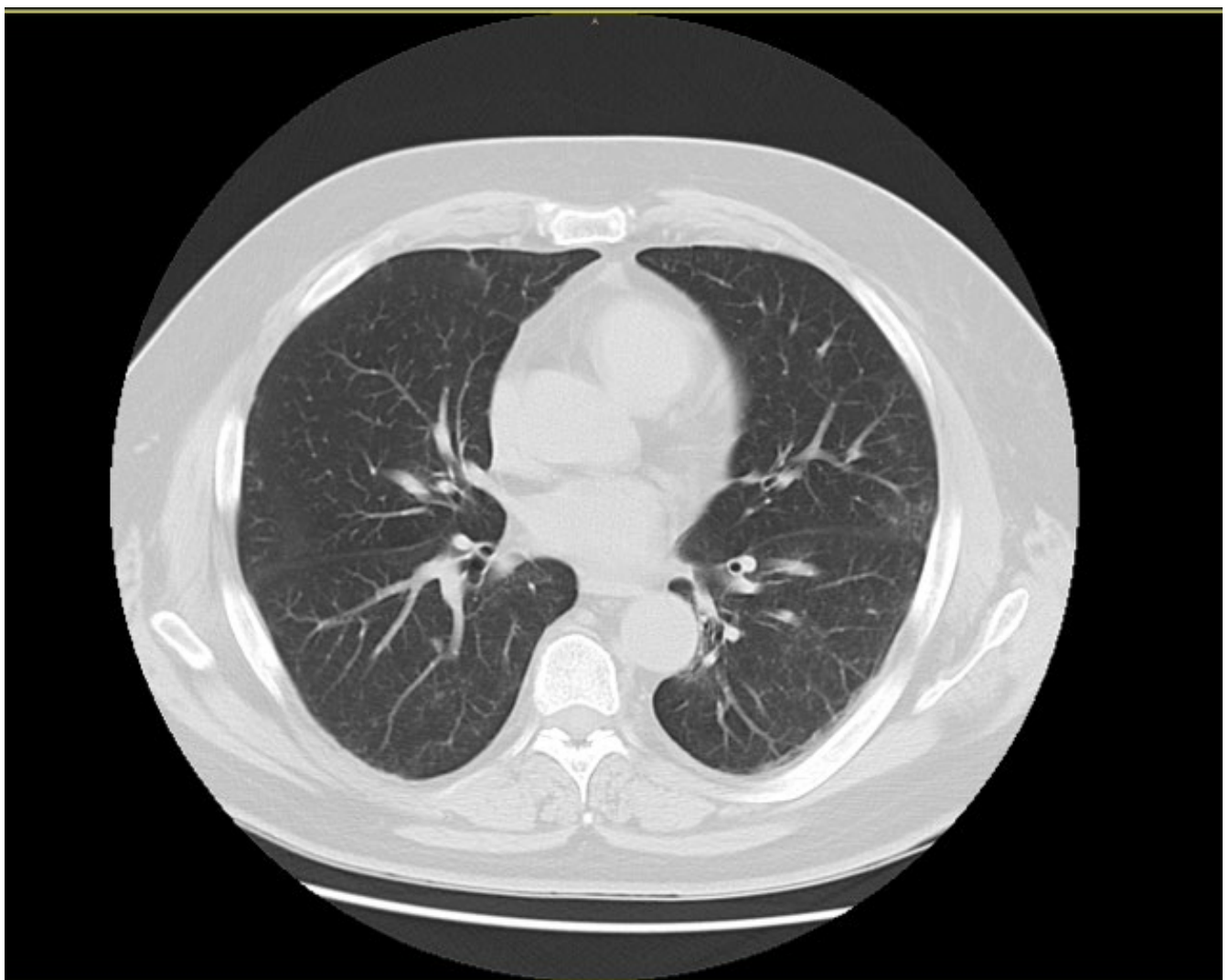
Manejo de la toxicidad pulmonar

Grado	Manejo	Seguimiento
1	No administrar inmunoterapia durante 2-4 semanas Monitorización síntomas cada 3 días	Si empeoramiento, tratar según el grado correspondiente Control radiológico muy estricto (cada ciclo)
2	No administrar la inmunoterapia Prednisona oral 1 mg/kg/día o equivalente Monitorización diariamente/dos veces a la semana de síntomas y radiografía de tórax cada 1-3 días Realizar cultivo de esputo para descartar causa microbiológica y considerar fibrobroncoscopia para descartar proceso infeccioso o progresión, consulta a Neumología y considerar la opción de realización de TAC de torax. Si clínica infecciosa iniciar antibióticos y si mantiene clínica a las 48h iniciar el tratamiento indicado de corticoides en este Grado2.	Si se resuelven los síntomas en 72 horas, se puede reiniciar la inmunoterapia. Si no se resuelven, discontinuarla definitivamente En neumonitis recurrentes grado 2, discontinuar inmunoterapia definitivamente Pauta descendente de corticoides por lo menos en un mes
3-4	Discontinuar la inmunoterapia definitivamente Metilprednisolona e.v. 2-4 mg/kg/día o equivalente Considerar antibióticos profilácticos Descartar otras causas, sobre todo la infecciosa. Realizar fibrobroncoscopia y consultar con Neumología. Realización de TAC de torax.	Tras la desaparición de los síntomas, realizar pauta descendente de corticoides durante al menos 1 mes Si no hay respuesta en 48 horas, considerar añadir un inmunosupresor (Ciclofosfamida o Infliximab)

La toxicidad pulmonar a la inmunoterapia se resuelve o mejora en la mayoría de los casos al dejar la medicación y añadir corticoterapia (Naidoo, JCO 2017).

El grado con el que se diagnostica y la respuesta que tiene al tratamiento son los indicadores para decidir cómo tenemos que ir reduciendo los esteroides.

La reintroducción de la inmunoterapia se puede plantear en pacientes que hayan padecido una toxicidad pulmonar grado 1-2, una vez resuelta, pero siempre valorando beneficio-riesgo y con una monitorización estricta, ya que en aproximadamente un 25% de los pacientes vuelve a aparecer (Nishino, Clin Cancer Res 2016; 22(24):6051-60).



Conclusiones

- Neumonitis inducida por fármacos siempre es un diagnóstico de exclusión.
- La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que reciben terapia anti-PD-1 comparado con anti-CTLA4.
- Neumonitis asociada a la inmunoterapia es variable en tiempo de presentación con síntomas y patrones radiológicos inespecíficos.
- Radioterapia incrementa el riesgo de aparición: hipersensibilidad y efecto "autoinmune-like"
- Es necesario la colaboración de distintos especialistas para dar una aproximación multidisciplinar el manejo de la toxicidad inmuno-mediada.

Bibliografía

J. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan. Management of toxicities from immunotherapy ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up