

Artículos de Interés

Cabozantinib, vandetanib, pralsetinib y selpercatinib como tratamiento para el cáncer medular de tiroides avanzado con un enfoque principal en la hipertensión como efecto adverso.

Extraído de Linnea Højer Wang, Markus Wehland, Petra M. Wise, Manfred Infanger, Daniela Grimm and Michael C. Kreissl *Int J Mol Sci* 2023 Jan 24;24(3):2312. doi: 10.3390/ijms24032312.

Este artículo investiga cabozantinib, vandetanib, pralsetinib y selpercatinib, cuatro inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), que se usan para tratar el cáncer de tiroides medular (MTC) avanzado y/o metastásico. Los datos sobre la eficacia y la seguridad se presentan centrándose principalmente en la hipertensión relacionada con el tratamiento, un efecto adverso (AE) bien conocido de estos TKI. En conjunto, la hipertensión inducida por TKI rara vez es un efecto secundario limitante de la dosis. Sin embargo, con el aumento de los tiempos de supervivencia de los pacientes bajo tratamiento, se puede esperar que las complicaciones asociadas con la hipertensión aumenten sin la medicación adecuada.

El estudio que investigaba vandetanib (ensayo ZETA) presentó una reducción de dosis por AE de grado 3 ó 4 en el 35% de los casos y en el 79% de los pacientes que recibieron cabozantinib (EXAM). La suspensión del tratamiento fue necesaria en el 12% y el 16% de los casos, respectivamente. Comparando con el ensayo de pralsetinib (ensayo ARROW), solo el 4% de los pacientes interrumpieron el tratamiento y el 0,6% discontinuó el tratamiento con selpercatinib (ensayo LIBRETTO), selpercatinib tuvo reducción de dosis en el 31% de los casos.

Se observó hipertensión en todos los estudios, entre otros AE. Selpercatinib provocó hipertensión en el 21 % de los pacientes, pralsetinib en el 17 %, cabozantinib en el 8 % y vandetanib en el 9 %, todos de grado 3 o superior. La hipertensión no es el AE más común o grave de la terapia con TKI, la mayor diferencia en los cambios de terapia entre los cuatro medicamentos se debe a otros AE comunes como diarrea, erupción cutánea y náuseas, tales AE son más comunes después de la aplicación de vandetanib o cabozantinib en comparación con los dos fármacos selectivos de RET.

La cantidad y la gravedad de los EA son importantes porque la hipertensión puede causar riesgo cardiovascular que representa aproximadamente el 21% de las muertes por cáncer de tiroides en general y debe ser la verdadera preocupación cuando se trata de reducir aún más la mortalidad por todas las causas.

Los fármacos antihipertensivos se utilizan para mantener bajo control los EA hipertensivos, pero estos fármacos por sí solos también implican EA como dolor de cabeza, edema y náuseas que pueden empeorar los efectos adversos inducidos por TKI y probablemente afecten la calidad de vida.

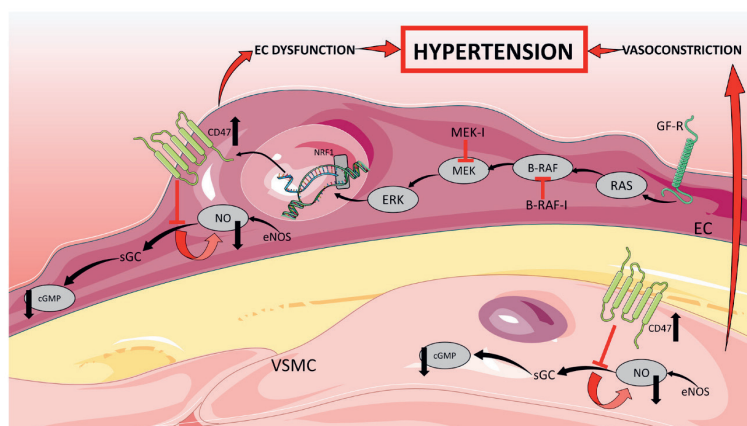


Figura 1. Un posible mecanismo para la hipertensión inducida por inhibidores de BRAF y MEK.

Complicaciones hematológicas de los inhibidores del punto de control inmunitario.

Extraído de Michael H. Kroll, Cristhiam Rojas-Hernandez and Cassian Yee. *Blood*. 2022 Jun 23; 139(25): 3594–3604.

Los inhibidores del punto de control inmunitario son una clase de terapias antineoplásicas que liberan las células inmunitarias para destruir las células malignas. Actualmente hay 7 medicamentos que han sido aprobados por la FDA. para el tratamiento de 14 tumores sólidos y 2 neoplasias malignas hematológicas. Estos medicamentos comúnmente causan efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario como resultado de linfocitos T hiperactivos, producción de autoanticuerpos y/o desregulación de citocinas. Las toxicidades hematológicas son raras y de mecanismo incierto y, por lo tanto, el manejo a menudo se basa en experiencias con condiciones familiares que involucran estas respuestas inmunitarias perturbadas, como la anemia hemolítica autoinmune, la trombocitopenia inmunitaria y la anemia aplásica idiopática. El manejo es un desafío porque se debe atender la toxicidad hematológica y al mismo tiempo atender la malignidad, con el imperativo de que la terapia eficaz contra el cáncer se mantenga o se interrumpa mínimamente, si es posible.

Las toxicidades hematológicas inmunomediadas son raras, pero fácilmente reconocibles. Los autoanticuerpos pueden ser el factor fisiopatológico más importante en el desarrollo de anemia, trombocitopenia y neutropenia; linfocitos T citotóxicos en el desarrollo de insuficiencia de la médula ósea, incluida la agranulocitosis, la aplasia pura de glóbulos rojos y la trombocitopenia amegacariocítica; y citoquinas en desencadenar linfocitosis hemofagocítica y posiblemente trombosis. Excepto en el caso de las trombosis, el tratamiento siempre comienza

con la pausa o la interrupción del agente agresor. Después de eso, el tratamiento generalmente sigue los estándares de atención desarrollados para pacientes con trastornos hematológicos familiares.

Se desconoce si este enfoque es adecuado, mucho menos óptimo, y podría permanecer desconocido debido al pequeño número de pacientes registrados con efectos adversos inmunorelacionados hematológicos. Ante la incertidumbre, se debe intentar identificar los mecanismos patogénicos y luego aplicar intervenciones diagnósticas y terapéuticas basadas en enfermedades en las que el mecanismo esté mejor establecido. Inevitablemente, al hacer esto, las observaciones clínicas se convierten en generadoras de hipótesis y desencadenan una traducción inversa que estimulará preguntas, ideas y experimentos para revelar nuevos conocimientos sobre las complejidades de la inmunología humana. Por ejemplo, ¿los bloqueadores de PD-1 y PD-L1 que liberan células NK median toxicidades hematológicas específicas? Si es así, ¿podemos predecir un perfil de toxicidad diferente cuando se combina lirilumab con ipilimumab en lugar de un bloqueador de PD-1 o PD-L1? Así como aumentamos los registros y desarrollamos ensayos clínicos multiinstitucionales, debemos aumentar nuestra comprensión de los mecanismos de las toxicidades hematológicas inducidas por inhibidores del punto de control inmunitario. Solo entonces comenzaremos el proceso de construcción de estrategias de manejo racionales que optimicen los resultados del cáncer al mejorar los índices terapéuticos de los inhibidores del punto de control inmunitario.

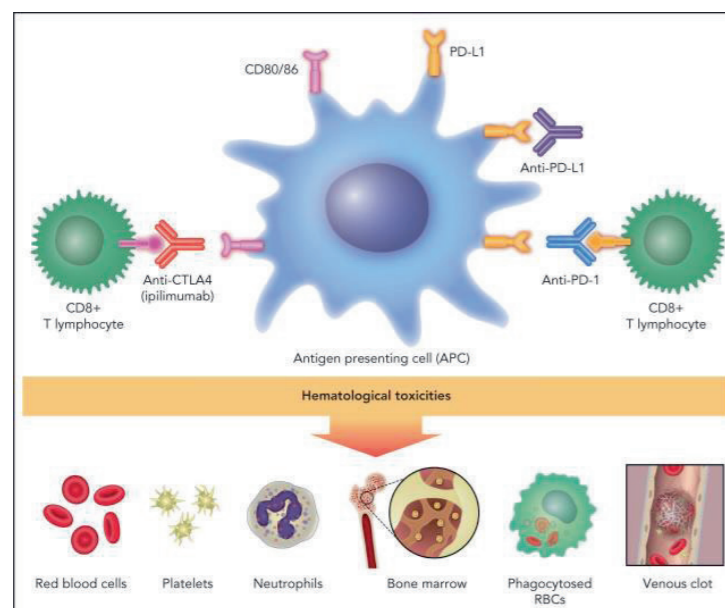


Figura 2. Resumen visual de las toxicidades.

Incidencia y riesgo de eventos adversos hematológicos asociados con inhibidores de puntos de control inmunitarios: revisión sistemática de literatura y metanálisis.

Extraído de Takuma Ohashia, Kaoru Takase-Minegishia, Ayaka Maedaa, Naoki Hamadaa, Ryusuke Yoshimia. *J Hematol*. 2023;12(2):66-74.

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés) han sido un gran avance en la terapia del cáncer. La terapia con ICI generalmente se tolera mejor que la quimioterapia citotóxica; sin embargo, efectos adversos (EA) hematológicos no se han analizado completamente. Por lo tanto, se ha realizado un metaanálisis para evaluar la incidencia y el riesgo de EA hematológicos relacionados con ICI.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática utilizando Pub Med, EMBASE, Cochrane Library y Web of Science Core Collection.

Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios (ECA) fase III que incluían regímenes combinados de ICI. El grupo experimental recibió ICI con tratamiento sistémico y el grupo control recibió solo el mismo tratamiento sistémico. Odds ratios (OR) para la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia se calcularon utilizando un metaanálisis de modelo aleatorio.

Se identificaron 29 ECA con 20.033 pacientes. Las tasas de incidencia estimadas de anemia de todos los grados y grados III-V fueron del 36,5% (95% intervalo de confianza (IC) 30,23 - 42,75) y 4,1% (95% IC 3,85- 4,42), respectivamente. La incidencia de neutropenia (todos los grados 29,7%, grados III-V 5,3 %) y trombocitopenia (todos los grados 18,0 %, grados III-V 1,6%) también fueron calculadas.

En conclusión, parecía poco probable que el tratamiento con ICI aumentara la incidencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia en todos los grados.

Sin embargo, los inhibidores del ligando del receptor de muerte celular programada-1 aumentaron significativamente el riesgo de trombocitopenia de grados III-V (OR 1,53; IC del 95% 1,11 - 2,11). Se necesita más investigación para examinar el hecho de riesgo potencial.

Eficacia y seguridad de agregar inhibidores de puntos de control inmunitarios a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo: meta-análisis de ensayo clínico aleatorizado.

Extraído de Yunhai Li, Lei Xing, Fan Li, Hong Liu, Lu Gan, Dejuan Yang, et al. *Front. Oncol.*, 29 November 2021 Sec. Women's Cancer Volume 11 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.657634>.

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés) han demostrado tener una actividad antitumoral prometedora en múltiples neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama. Sin embargo, las respuestas pueden variar.

Este meta-análisis se realizó para evaluar el perfil de eficacia y seguridad de agregar ICI

a la quimioterapia neoadyuvante contra el cáncer de mama triple negativo (TNBC) y evaluar la correlación del estado del tumor PD-L1 con las respuestas.

Los estudios elegibles se recuperaron de PubMed, Embase y bases de datos de Web of Science.

Los ensayos controlados aleatorios (ECA) que investigaron los que contienen ICI versus la terapia neoadyuvante libre de ICI se incluyeron en este estudio. Se realizaron meta-análisis utilizando el software Review Manager versión 5.2.

Este estudio incluyó cuatro ECA que contenían 1795 pacientes con TNBC temprano.

En comparación con la terapia neoadyuvante sin ICI, la terapia neoadyuvante que contiene ICI aumentó significativamente las tasas de respuesta completa patológica (pCR) en TNBC ([OR] = 2,14, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,37–3,35, P < 0,001). En el subgrupo de análisis, la adición de ICI a la quimioterapia neoadyuvante se asoció significativamente con aumento de la tasa de pCR en ambos TNBC positivos para PD-L1 (OR = 1,79, IC del 95 %: 1,33–2,41, P < 0,001) y TNBC PD-L1 negativo (OR = 1,84, IC del 95 %: 1,14–2,99, P = 0,01). Pacientes con TNBC que recibieron terapia neoadyuvante que contenía ICI tuvieron una mejor supervivencia libre de eventos.

Casos Clínicos

Paciente de 83 años con cáncer de pulmón no microcítico con fusión RET positiva experimenta un trastorno hepático grave debido a la administración de selpercatinib.

Extraído de Nakashima K, Mitarai Y, Tanaka S, Nakao M, Okuno T, Okimoto T, et al. Respirology Case Reports. 2023;11:e01136.

Una mujer de 83 años con adenocarcinoma de pulmón avanzado con fusión RET positiva fue tratada con selpercatinib 320 mg/día. A pesar de la reducción del tumor, el día 17 desarrolló fiebre, fatiga y anorexia. Se interrumpió la administración de selpercatinib. El día 21, se observaron niveles elevados de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en sangre. El día 28, los niveles de AST y ALT aumentaron hasta Grado 4 según escala CTCAE. La paciente recibió un agente compuesto de glicirricina y tratamiento con esteroides, y los niveles de AST y ALT disminuyeron

gradualmente. El día 63 se reinició con selpercatinib 160 mg/día tras mejoría del trastorno hepático. Desde entonces, se continuó con selpercatinib sin ningún evento adverso grave. Selpercatinib es una opción de tratamiento razonable en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con fusión RET positiva de edad avanzada. Sin embargo, la vejez puede ser un factor de riesgo de eventos adversos, incluidos los trastornos hepáticos. Para un tratamiento seguro en tales pacientes, se requiere un seguimiento cuidadoso.

Lesión renal aguda y efectos renales a largo plazo de alectinib en carcinoma de pulmón de células no pequeñas quinasa-positivo: informe de un caso.

*Extraído de van Londen et al. Journal of Medical Case Reports (2022) 16:347
<https://doi.org/10.1186/s13256-022-03532-2>.*

La terapia dirigida con el inhibidor de la quinasa del linfoma anaplásico, alectinib, se ha convertido en la terapia estándar para pacientes seleccionados con carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Existen pocos datos disponibles sobre los efectos adversos renales de alectinib. Se expone un caso de lesión renal aguda en un paciente que ha tomado alectinib menos de 2 semanas y otro caso sobre el efecto en el sodio y creatinina séricos con el uso a largo plazo de alectinib.

Se diagnosticó una mujer asiática de 70 años con carcinoma de pulmón de células no pequeñas metastásico (cT4N3M1c, estadio IV) y con reordenamiento del gen de la cinasa del linfoma anaplásico y la proteína similar a los microtúbulos de equinodermo 4, la cual recibió alectinib en dos dosis diarias de 600 mg. Once días después del inicio de la terapia, la paciente ingresó en el servicio de urgencias con insuficiencia renal aguda. La biopsia renal mostró lesiones en las células epiteliales del túbulo proximal. Nueve días después del cese de

alectinib, la función renal se recuperó rápidamente y la reintroducción de alectinib a dosis reducidas se toleró correctamente, mientras que se suspendió la metformina, el enalapril y el naproxeno. En otros siete pacientes, los datos sobre la tasa de filtración glomerular estimada mostraron disminución de la función renal a los 3 meses con estabilización a los 6 meses.

El sodio sérico a los 3 meses aumentó durante el tratamiento con alectinib y aumentó aún más a los 6 meses.

Estos datos sugieren tubulopatía tóxica (proximal) directa o indirecta por alectinib con buen pronóstico después de la suspensión del tratamiento. Los efectos adversos renales agudos de alectinib pueden prevenirse evitando otros medicamentos que afecten a nivel renal, en particular fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sin estos medicamentos concomitantes, alectinib podría ser reintroducido en nuestro paciente.