X @GuardConsortium

Manejo práctico de la toxicidad gastrointestinal y hepática

Jose García Sánchez

Servicio de Oncología Médica

Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

hospital Arnau de Vilanova valencia

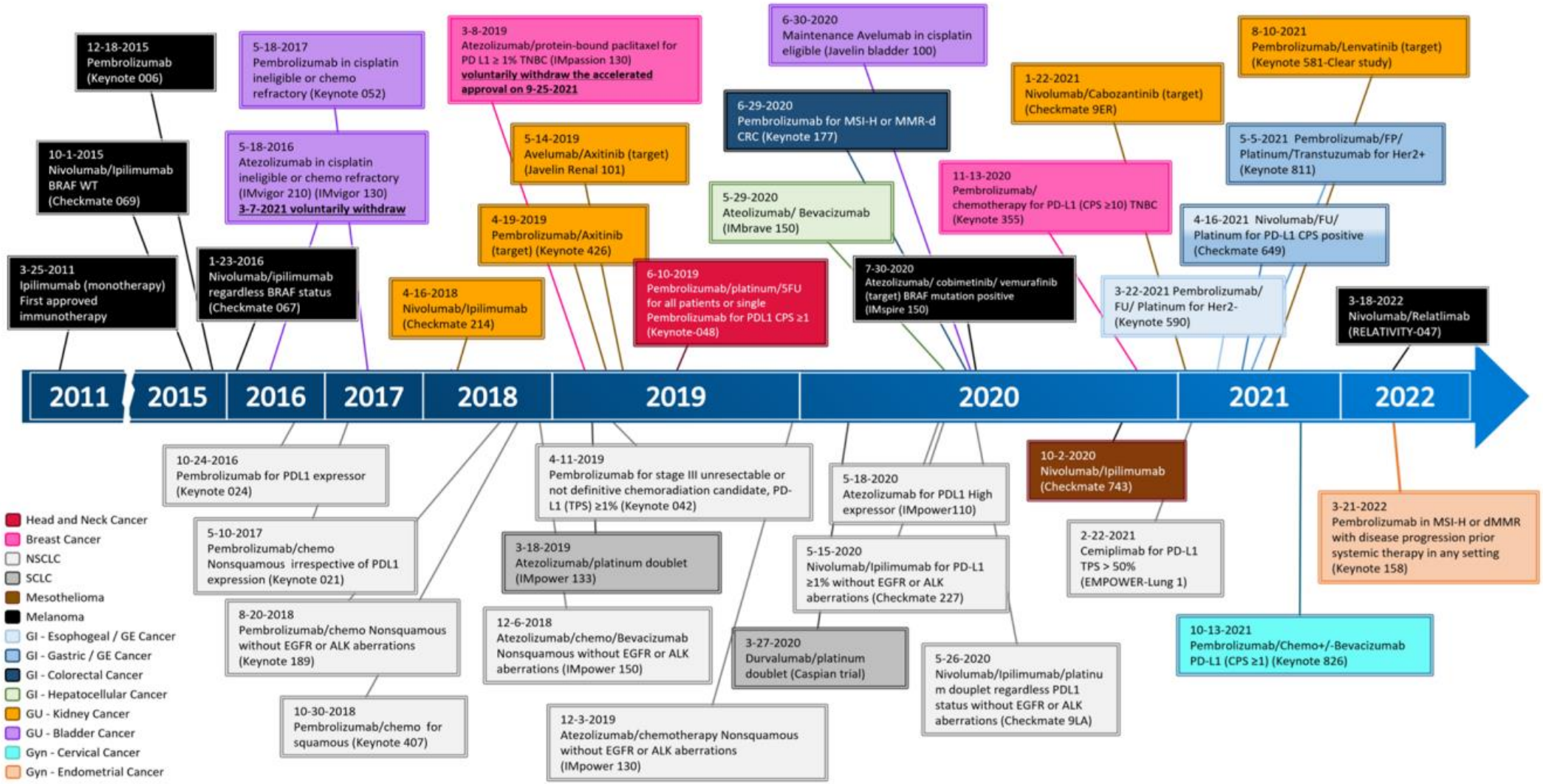
Organizado por: GUARD CONSORTIUM

Objetivos

- ✓**Prevenir:** Identificar factores de riesgo de toxicidad.
- ✓**Anticipar:** Estudios basales y durante el tratamiento.
- ✓**Detectar:** Diagnóstico precoz y diagnóstico diferencial.
- ✓**Tratar:** Valoración de la gravedad de la toxicidad.
  ¿Cuándo suspender tratamiento con inmunoterapia?.
  Manejo de corticoides y otros inmunosupresores.
  ¿Cuándo derivar al paciente?.
- ✓**Monitorizar:** Recaídas y complicaciones de inmunosupresión.
- ✓**Retratamiento:** ¿Es factible?

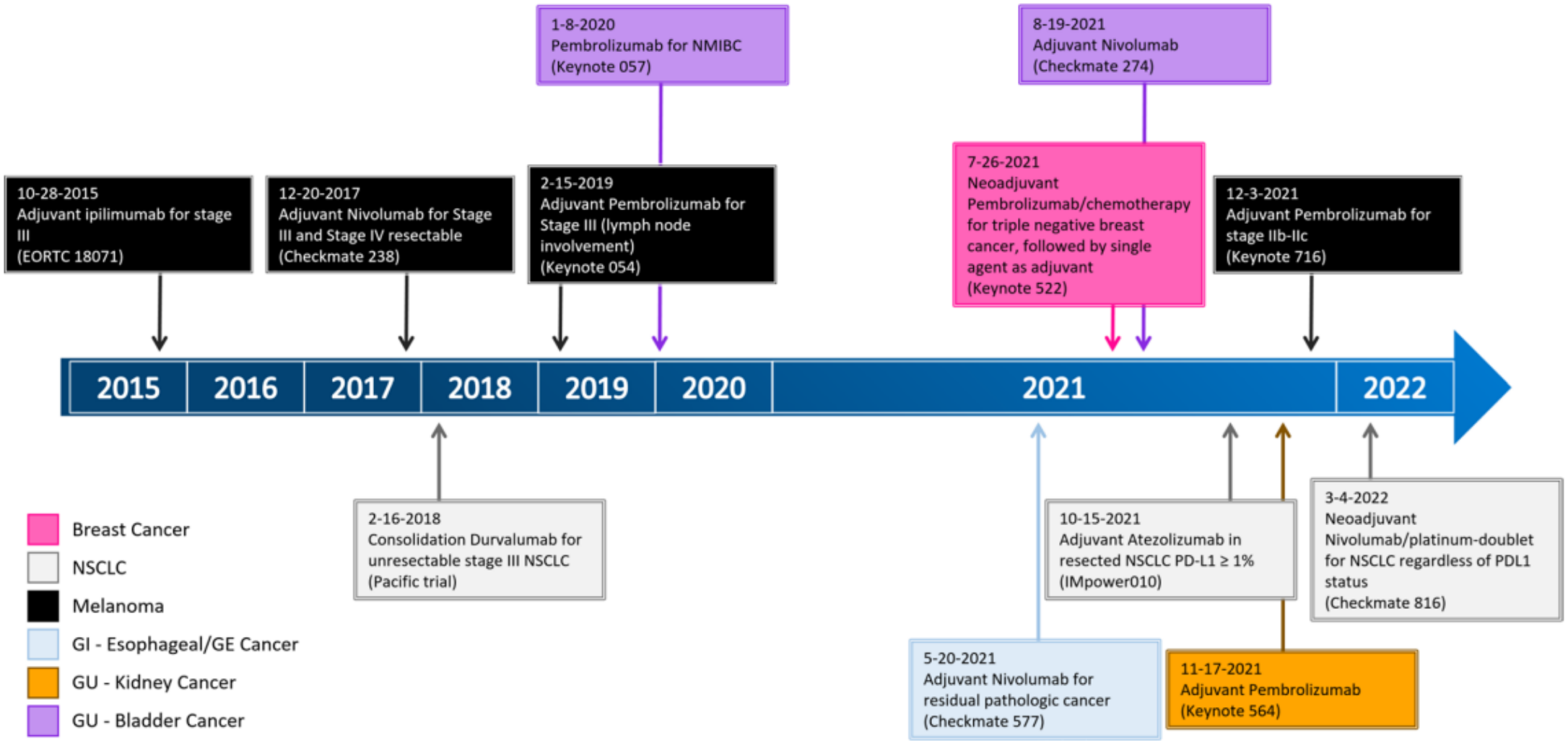
GUARD CONSORTIUM

Fármacos aprobados como inmunoterapia de 1ª línea en cáncer avanzado



Ma et al. Experimental Hematology & Oncology (2023) 12:10

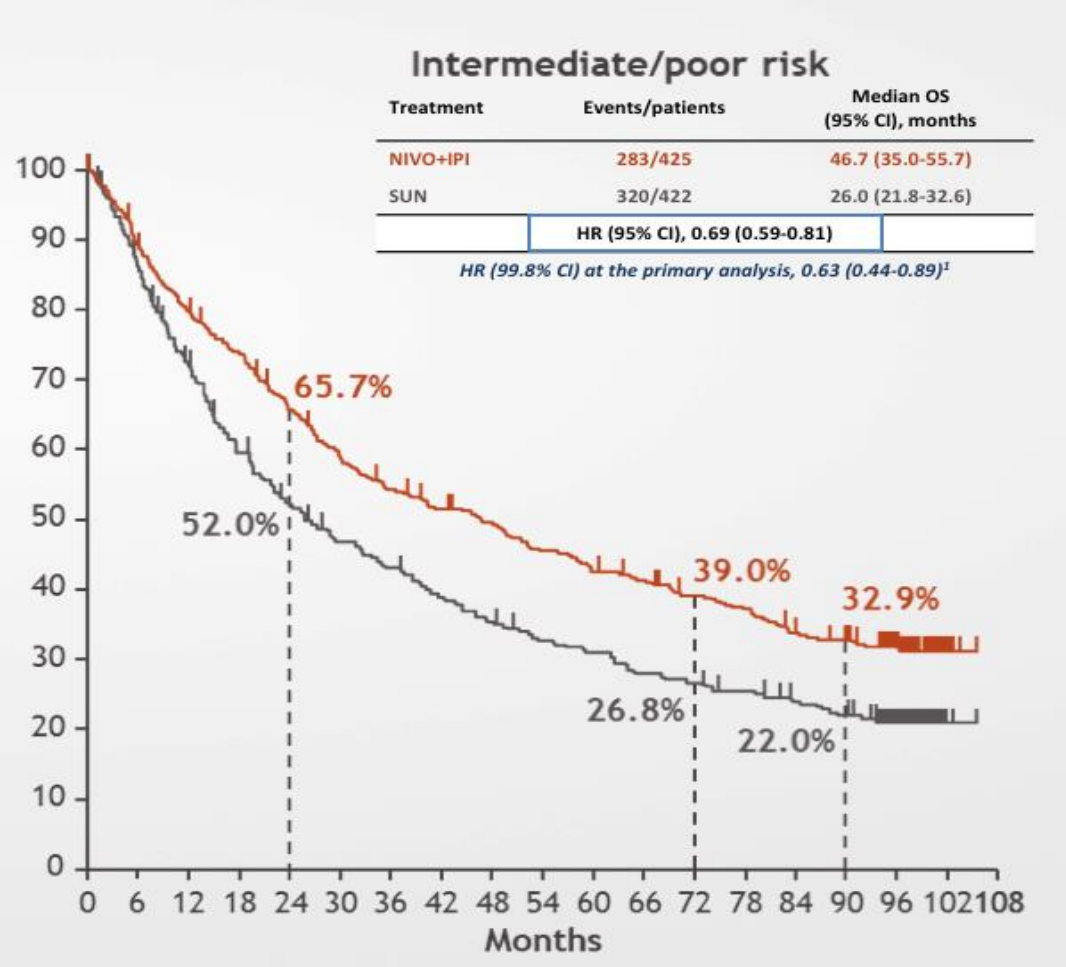
Fármacos aprobados como inmunoterapia neoadyuvante o adyuvante en cáncer localizado.



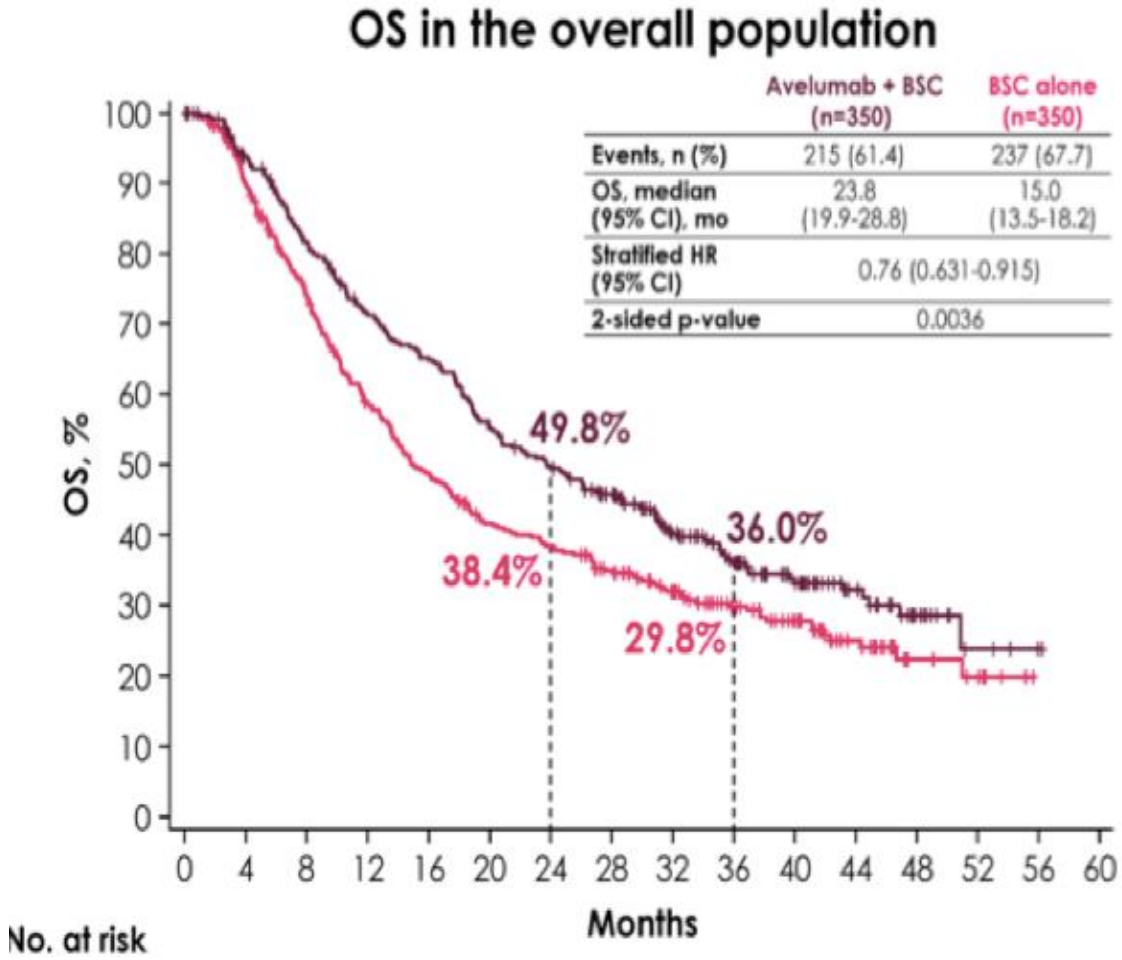
Ma et al. Experimental Hematology & Oncology (2023)

Largos supervivientes con INMUNOTERAPIA en Tumores GU

CheckMate 214: Ipilimumab-Nivolumab
Carcinoma renal célula clara avanzado



Javelin Bladder 100: Avelumab consolidacón tras QT
Carcinoma urotelial avanzado



irAEs: Pueden ser similares a toxicidades secundarias a otras terapias antineplásicas pero requieren un manejo muy diferente

	Chemotherapy	I-O therapies	Targeted therapies
Mechanism of Action	• Rapidly dividing tumor and normal cells	• Immune system	• Specific molecules involved in tumor growth and progression
Adverse Event Profile	• Diverse due to nonspecific nature of therapy	• Unique events (irAEs) can occur due to immune system activity	• Reflects targeted nature

Different spectrum of AEs

Some AEs with I-O may present like those with other therapies → e.g. diarrhea/colitis, fatigue, rash/pruritus, endocrinopathies

But…AEs may have different etiologies

- ❖ Uncommon
- ❖ New
- ❖ Diverse
- ❖ Multiple

irAEs require different management strategies

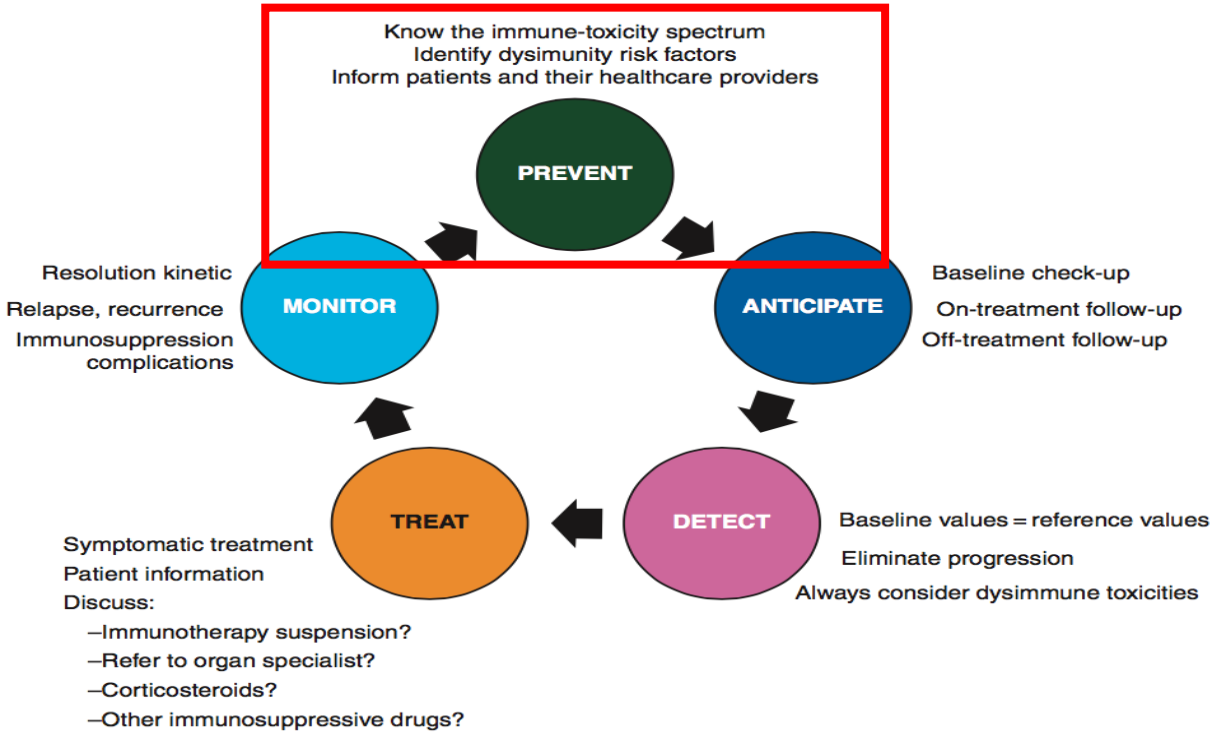
- ❖ Multidisciplinary
- ❖ Organ specialists
- ❖ Evolutionary
- ❖ Follow up

1. American Cancer Society. Treatment types. http://www.cancer.org/. 2. Topalian SL, et al. N Eng J Med. 2012;366:2443–2454. 3. Hamid O, et al. N Eng J Med. 2013;369:134–144.
4. Nivolumab SmPC (EMA, 2020). 5. Ipilimumab SmPC (EMA, 2020).

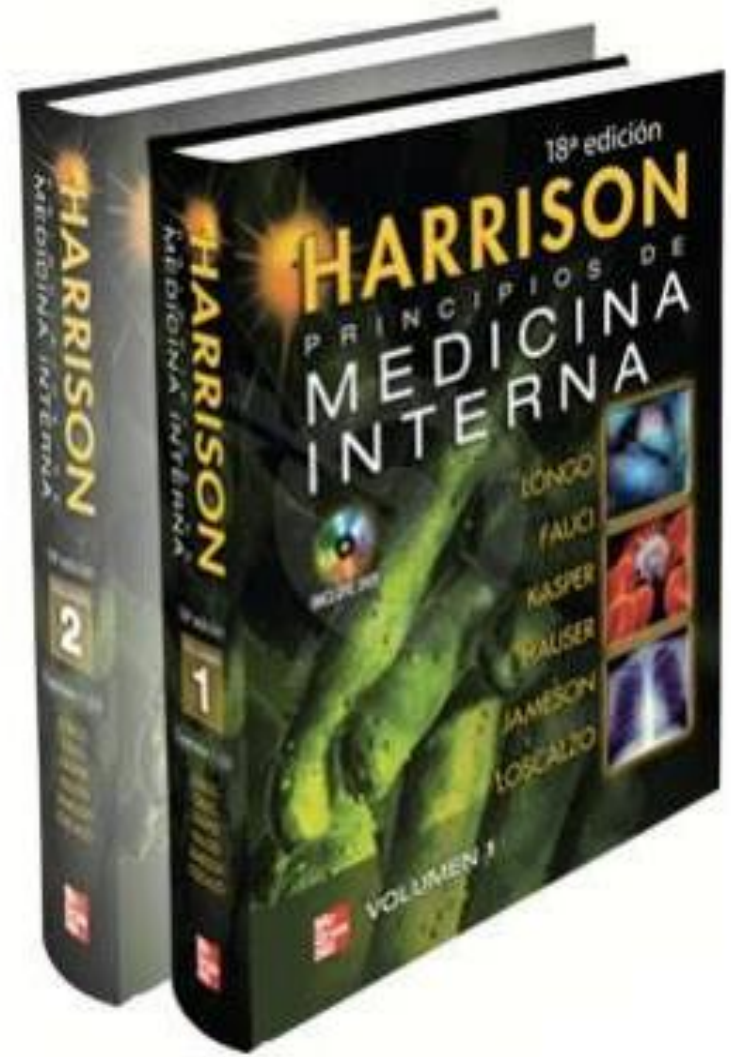
Los 5 pilares del Manejo de la Toxicidad Inmunorelacionada

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper

S. Champiat[1,2], O. Lambotte[3,4,5,6], E. Barreau[7], R. Belkhir[8], A. Berdelou[9], F. Carbonnel[10], C. Cauquil[11], P. Chanson[12,13,14], M. Collins[10], A. Durrbach[15], S. Ederhy[16], S. Feuillet[17,18], H. François[15], J. Lazarovici[19], J. Le Pavec[17,18,20], E. De Martin[21,22], C. Mateus[23], J.-M. Michot[1], D. Samuel[21,22], J.-C. Soria[1,2], C. Robert[2,23], A. Eggermont[24] & A. Marabelle[1,24,25*]



Conocer el espectro de irAEs



Hay que estar preparado para todo…

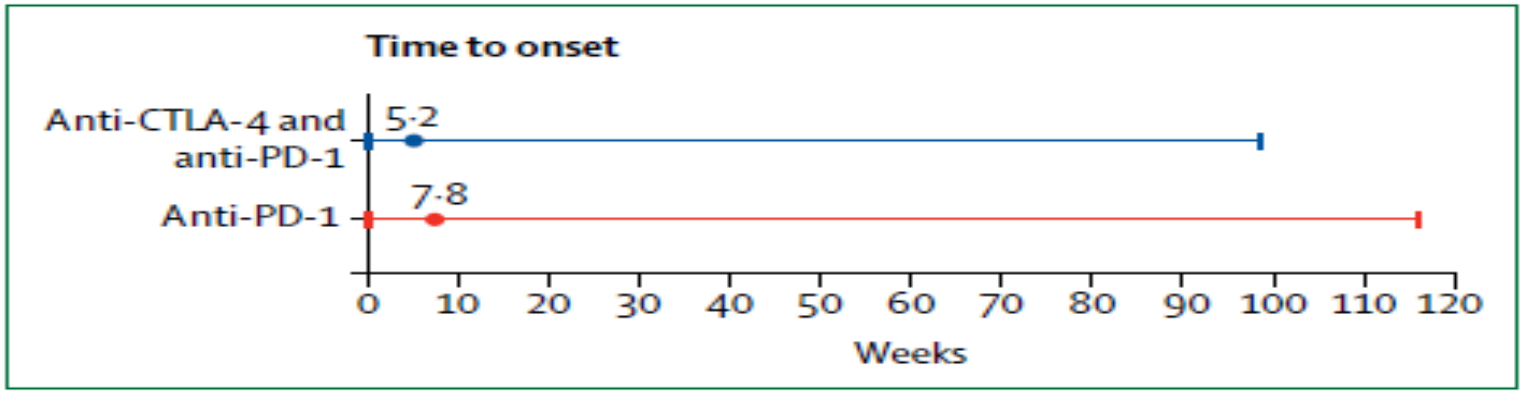
Liquen plano

Vasculitis cutánea leucocitoclástica

Magnitud del problema: Frecuencia iEA gastrointestinales y hepáticos

	Diarrea	Enterocolitis	Enterocolitis grave	Hepatitis Grado 1-2	Hepatitis grado ≥3
Anti-PD-1/PD-L1	12-13.7%	0.7-1.6%	0.4%	5-10%	1-2%
Anti-CTLA-4	30-35%	5.7-9%	4%	15-20%	4%
AntiCTLA-4 + Anti-PD1/PD-L1	36%	28%	8-10%	25-30%	15%

¿No quieres caldo?
Pues toma tres tazas…



Boutros C. Nat Rev Clin Oncol 2016 .
Wang DY. Oncoimmunology 2017.
Soularue E. Gut 2018.
Powell N. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 679–97

Factores de riesgo de irAEs gastrointestinales

Historia clínica

- Melanoma > CPNCP/Cáncer renal[1,2]
- **IMID como EII[3,4]**

Características basales

- Edad más joven [5]
- IMC elevado[4]

Tratamiento

- Dosis alta de inhibidores CTLA-4 [6]
- Tratamiento combinado[7,8]

Medicación concomitante

- Trametinib[9]
- **AINEs[10]**

AML, acute myeloid leukemia; BMI, body mass index; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4; GI, gastrointestinal; IBD, inflammatory bowel disease; IL-17, interleukin-17; MDS, myelodysplastic syndrome; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed death-1; RCC, renal cell carcinoma. 1. Shivaji UN et al. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819884196. 2. Alomari M et al. *Gastroenterology Res.* 2022.15:56–66.3. Abu-Sbeih H et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:576-583. 4. Gülave B et al. *ESMO Open.* 2021;6:100107. 5. Shah KP et al. *Cancer Immunol Res.* 2020;8: 851–855. 6. Weingarden AR et al. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13:772–798. 7. Postow MA et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2006–2017. 8. Bishay K et al. *Curr Oncol.* 2020;27:e486–e494. 9. Minor DR et al. *Melanoma Res.* 2015;28:611–612. 10. Marthey L et al. *J Crohns Colitis.* 2016;10:395–401. 11. Soularue E et al. Gut 2018

Prevención: Educación del paciente.

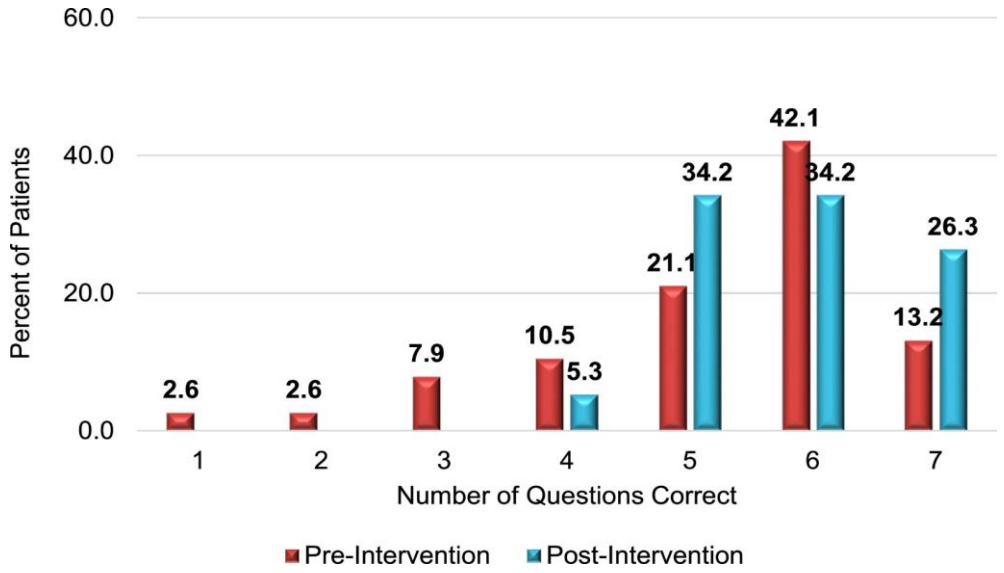
Educación del paciente

Contents lists available at ScienceDirect

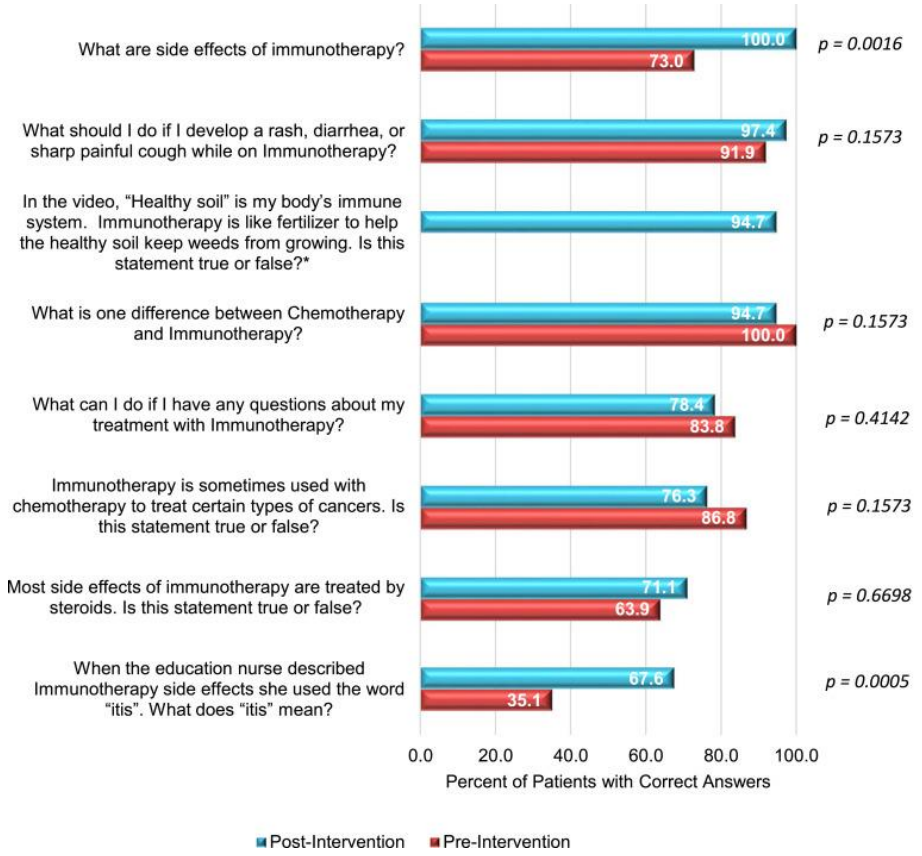
Seminars in Oncology Nursing

journal homepage: https://www.journals.elsevier.com/seminars-in-oncology-nursing

Efficacy of a Patient Education Session for Cancer Patients Receiving Immunotherapy



Reconocimiento precoz y comunicación de los irAEs

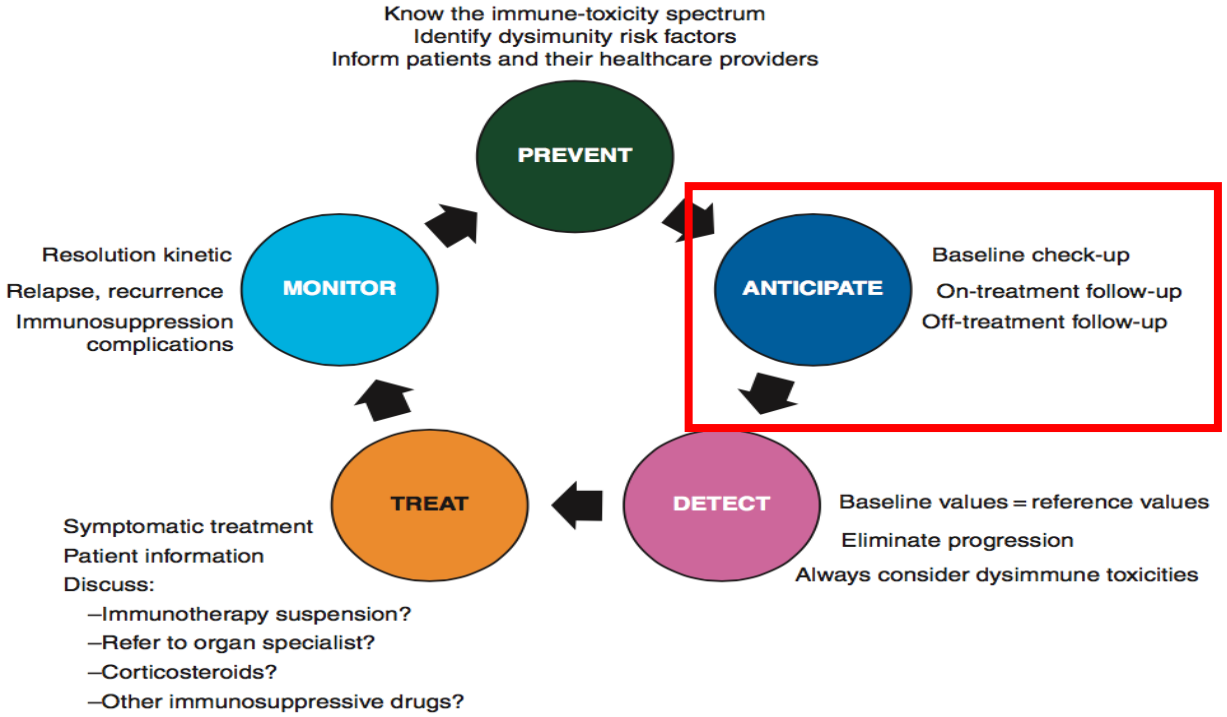


Texeira-Poit SM et al . Seminars in Oncology Nursing 2023

Los 5 pilares del Manejo de la Toxicidad Inmunorelacionada

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper

S. Champiat[1,2], O. Lambotte[3,4,5,6], E. Barreau[7], R. Belkhir[8], A. Berdelou[9], F. Carbonnel[10], C. Cauquil[11], P. Chanson[12,13,14], M. Collins[10], A. Durrbach[15], S. Ederhy[16], S. Feuillet[17,18], H. François[15], J. Lazarovici[19], J. Le Pavec[17,18,20], E. De Martin[21,22], C. Mateus[23], J.-M. Michot[1], D. Samuel[21,22], J.-C. Soria[1,2], C. Robert[2,23], A. Eggermont[24] & A. Marabelle[1,24,25*]



Estudios basales recomendados por guías de práctica clínica

Baseline assessments and monitoring recommendations vary widely between published literature

Baseline[a]

Clinical

- Physical examination,[1] including PS, weight, BMI, heart rate, blood pressure, and SpO_2[2,3]
- Comprehensive patient history of any autoimmune/organ-specific disease, endocrinopathy, neuropathy, or infectious disease[1-3]
- Neurologic examination[1]
- Bowel habits (typical frequency/consistency)[1-3]
- Review of respiratory symptoms, skin rash, arthralgias, and neurologic symptoms[2]

Dermatologic examination

- Skin and mucosal examination if history of immune-related skin disorder[1]

Pulmonary tests

- Oxygen saturation (resting and with ambulation)[1,3]
- PFTs[1] and 6MWT for high-risk patients[3,4]

Cardiac tests

- Heart rate, blood pressure, and other assessment as indicated (eg, ECG, TTE, troponin/NP)[1-5]

Kidney function tests[3]

- eGFR, urine sediment, urine spot analysis for proteinuria, creatininuria, calciuria, natriuria and protein-to-creatinine ratio

Laboratory tests

- Fibrinogen, **Complete Blood Count**[1-4], **plus differential blood test**[2]
- **Comprehensive metabolic Panel**[1,2,4]
- **TFTs:** TSH and FT4[1-4]
- **Liver and pancreatic function tests[b]: total serum bilirubin, AST, ALT, GGT and ALP levels, amylase, and lipase**[2,3]
- **Endocrine tests[b]:** serum cortisol (morning preferred)[1] and ACTH at 8 am, LH, FSH, TPO and Tg antibody, estrogen, testosterone, glycemia, and HbA1c [2,3]
- **Infectious screening and virology: T-spot test, HIV and hepatitis A, B, C, and E, HTLV-1 and/or HTLV-2a (if endemic)**[1,3]

Imaging

- Cross-sectional imaging[1-3]
- Chest X-ray[2,3]
- Brain MRI[1]

Musculoskeletal tests[1]

- Joint examination/functional assessment as needed for patients with preexisting disease

Immune function tests[3]

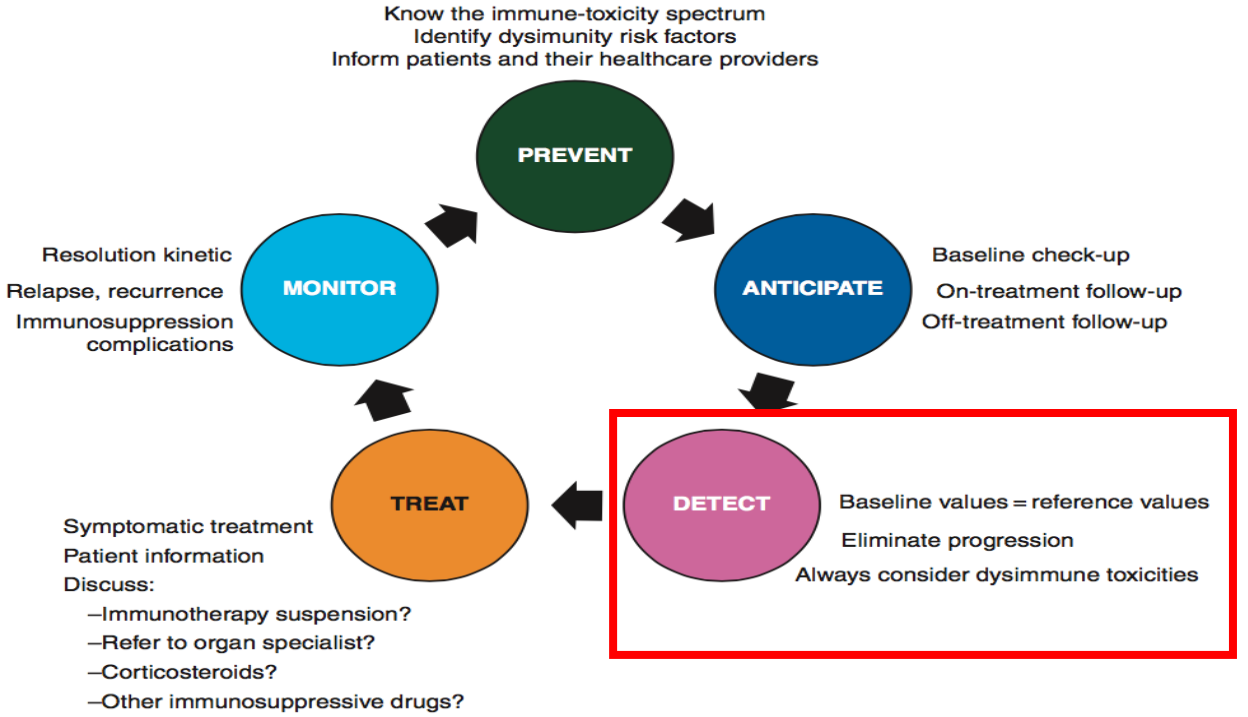
- Serum CRP, ESR, screening for associated auto-antibodies if pre-existing autoimmune disease, ferritin

[a]Non-exhaustive list (specialized balance sheets may be required depending on terrain and symptoms). [b]Specific to anti-PD-1 + anti-CTLA-4 treatment.[3] [c]Only in case of suspicion of abnormal thyroid gland function, but with normal FT4. [d]Please note that these guidelines were released prior to approval of nivolumab + relatlimab FDC. 6MWT, 6-minute walk test; ACTH, adrenocorticotropic hormone; ALC, absolute lymphocyte count; ALP, alkaline phosphatase; ANC, absolute neutrophil count; BMI, body mass index; CBC, complete blood count; CMP, comprehensive metabolic panel; CRP, C-reactive protein; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4; ECG, electrocardiogram; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESMO, European Society of Medical Oncology; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FDC, fixed-dose combination; FSH, follicle-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; Hb, hemoglobin; HIV, human immunodeficiency virus; K, potassium; LDH, lactate dehydrogenase; LH, luteinizing hormone; Na, sodium; NP, natriuretic peptides; PD-1, programmed death cell death 1; PD-L1, programmed death ligand 1; PFT, pulmonary function test; PS, performance status; SpO_2, oxygen saturation; T3, triiodothyronine; TFT, thyroid function test; Tg, thyroglobulin; TPO, thyroid peroxidase; TSH, thyroid-stimulating hormone; TTE, transthoracic echocardiography. 1. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-Related Toxicities V.1.2022. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. Accessed February 28, 2022. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to NCCN.org. 2. Schneider BJ et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:4073-4126. 3. Haanen J et al. *Ann Oncol.* 2022;33:1217-1238. 4. Brahmer JR et al. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002435. 5. Lyon AR et al. *Eur Heart J.* 2022;00:1-33.

Los 5 pilares del Manejo de la Toxicidad Inmunorelacionada

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper

S. Champiat[1,2], O. Lambotte[3,4,5,6], E. Barreau[7], R. Belkhir[8], A. Berdelou[9], F. Carbonnel[10], C. Cauquil[11], P. Chanson[12,13,14], M. Collins[10], A. Durrbach[15], S. Ederhy[16], S. Feuillet[17,18], H. François[15], J. Lazarovici[19], J. Le Pavec[17,18,20], E. De Martin[21,22], C. Mateus[23], J.-M. Michot[1], D. Samuel[21,22], J.-C. Soria[1,2], C. Robert[2,23], A. Eggermont[24] & A. Marabelle[1,24,25*]



Diagnóstico precoz:
Presentación de los irAEs gastrointestinales

Colitis aguda
Gastritis/enteritis
Esofagitis
Colitis microscópica
Pancreatitis
Aftosis oral
Pseudoobstrucción
Lesiones anales

DIARREA
Hematoquecia /moco heces
Dolor abdominal/epigastralgia
Nauseas/vómitos/dispepsia
Pirosis/Disfagia
Distensión abdominal
Estreñimiento
Aftas orales
Fiebre
Perforación colon: 0.7-1.5%

El diagnóstico de enterocolitis inmunomediada debe considerarse en cualquier paciente con síntomas gastrointestinales que haya recibido una dosis de inmunoterapia.

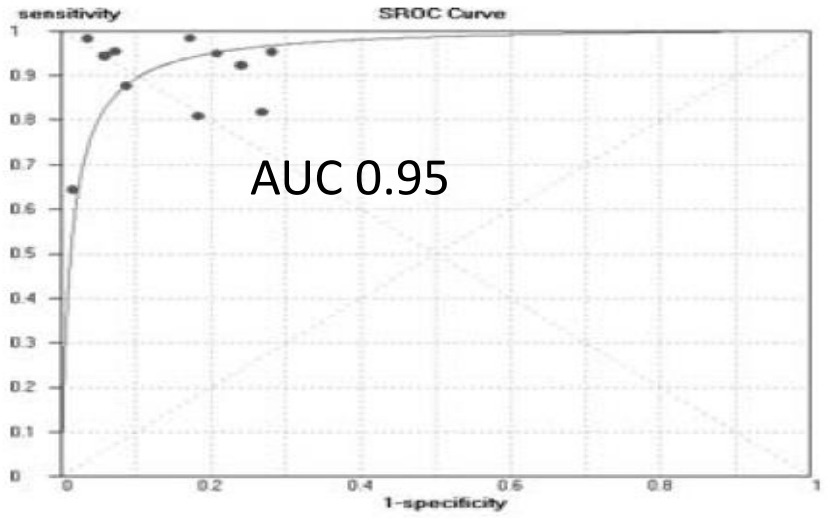
No todo el monte es orégano…

Diagnóstico diferencial irAEs gastrointestinales

- ✓ Toxicidad gastrointestinal por otros fármacos.
- ✓ Colitis infecciosa (CMV, otros enteropatógenos) que puede ser concurrente.
- ✓ Diarrea asociada a antibióticos (*Clostridium difficile*).
- ✓ Diarrea por otras causas: hipertiroidismo, malabsorción sales biliares, cirugías digestivas, insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano.
- ✓ Compromiso del tubo digestivo por el tumor primario (obstrucción, hemorragia).
- ✓ Vómitos: alteraciones hidroelectrolítica, afectación SNC.

Marcador objetivo de inflamación: Calprotectina fecal.

Proteína secretada por los neutrófilos en heces:
Marcador de inflamación intestinal no invasivo

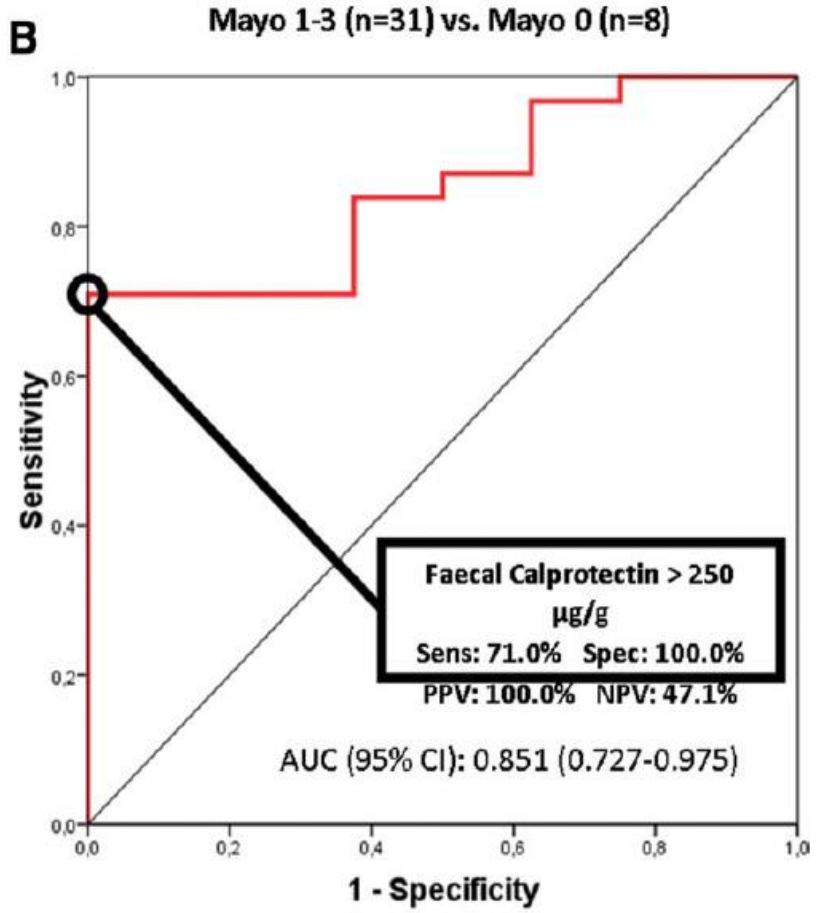


- Discrimina pacientes con/sin inflamación intestinal histológica (IBD vs no-IBD).

- Metanálisis de 30 estudios: 5983 pacientes
Cut-off óptimo : 50-100 µg/g
Sens 0.95 /Esp 0.91

Von Roon AC. Am J Gastroenterol 2007;102:803–813.

CU: remisión endoscópica



D'Haens G. IBD 2012;18:2218-224.

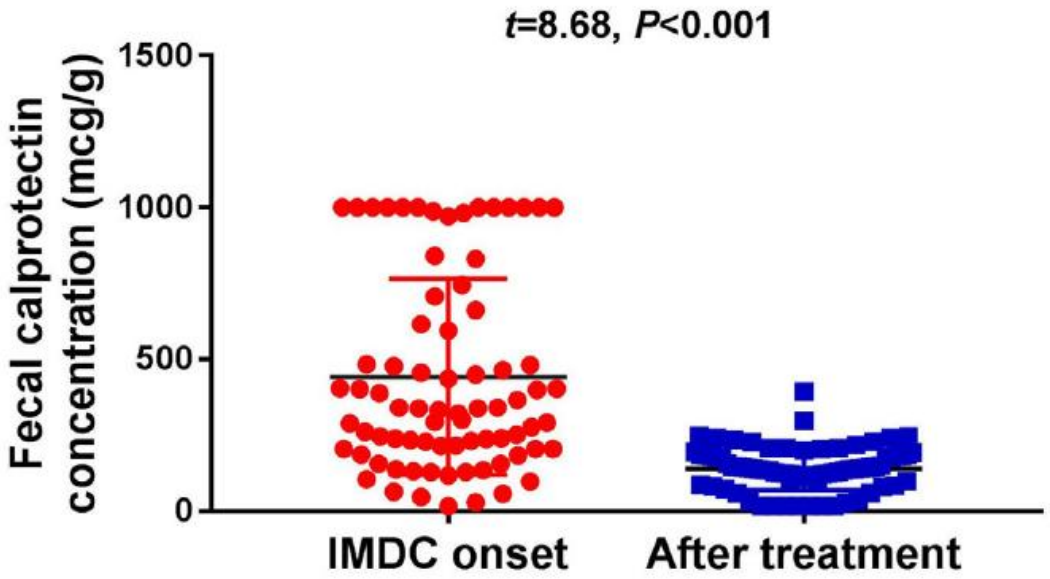
Marcador objetivo de inflamación: Calprotectina fecal

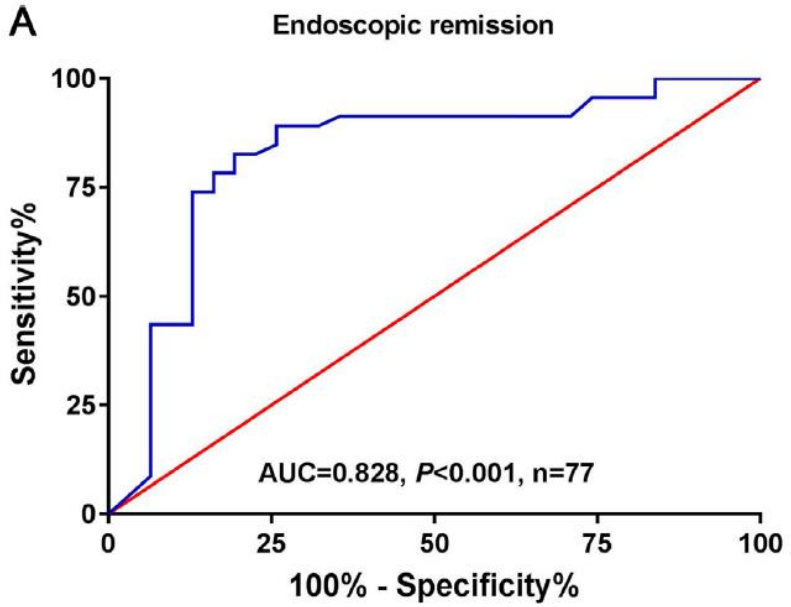
Journal for ImmunoTherapy of Cancer

Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immune-mediated diarrhea and colitis

Fangwen Zou,[1,2] Xuemei Wang,[3] Isabella C Glitza Oliva ,[4] Jennifer L McQuade,[4] Jennifer Wang,[5] Hao Chi Zhang,[2] John A Thompson,[6] Anusha S Thomas,[2] Yinghong Wang [2]

Characteristics	n (%)	FC concentration (µg/g), mean±SD
Diarrhea CTCAE grade		
1–2	25 (32)	397±57
3–4	52 (68)	464±47
Colitis CTCAE grade		
1–2	40 (52)	419±51
3–4	37 (48)	468±54
Endoscopic presentation		
Mucosal inflammation	19 (25)	641±71
Non-ulcerative inflammation	38 (49)	438±54
Normal	20 (26)	263±44
Histologic features		
Acute active colitis	14 (18)	512±96
Chronic active colitis	44 (57)	495±50
Microscopic colitis	19 (25)	270±46

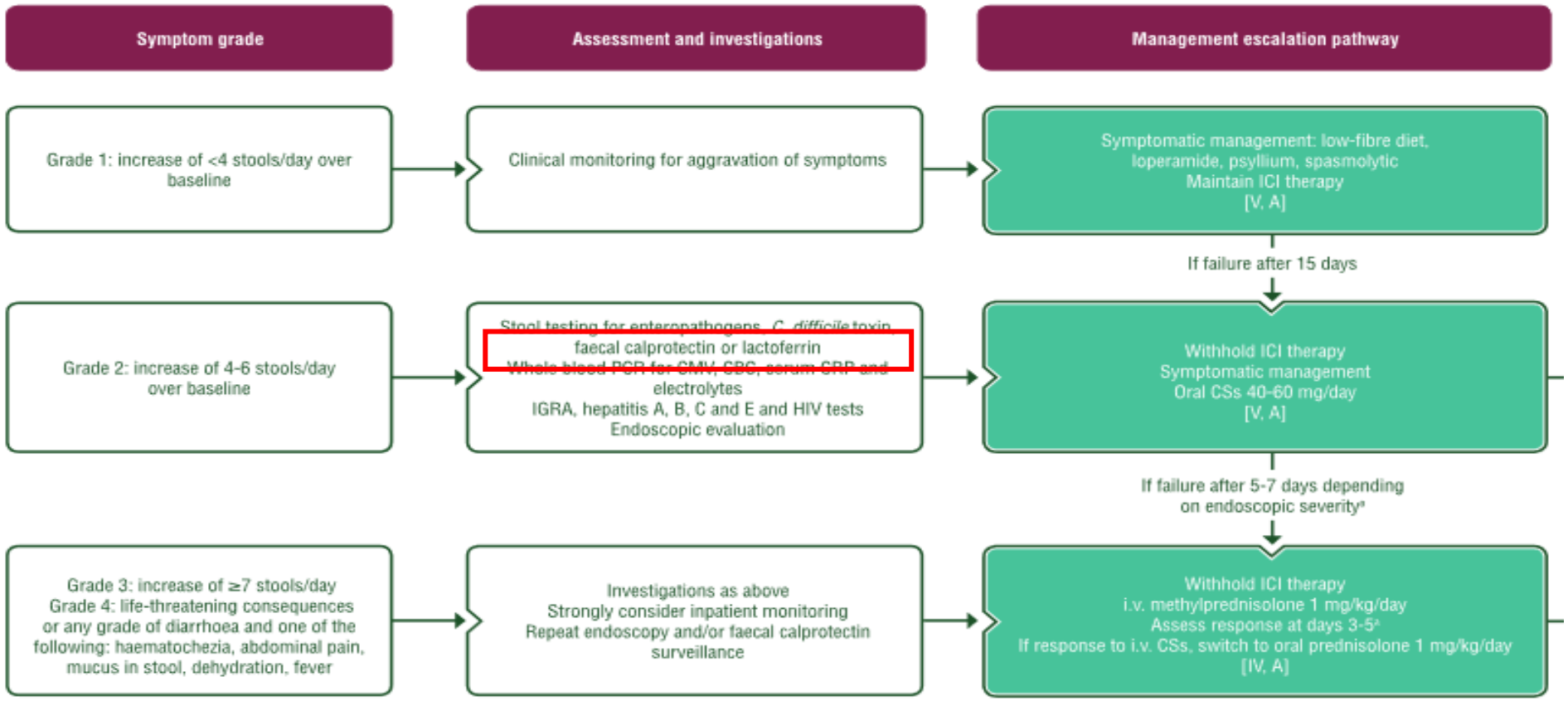




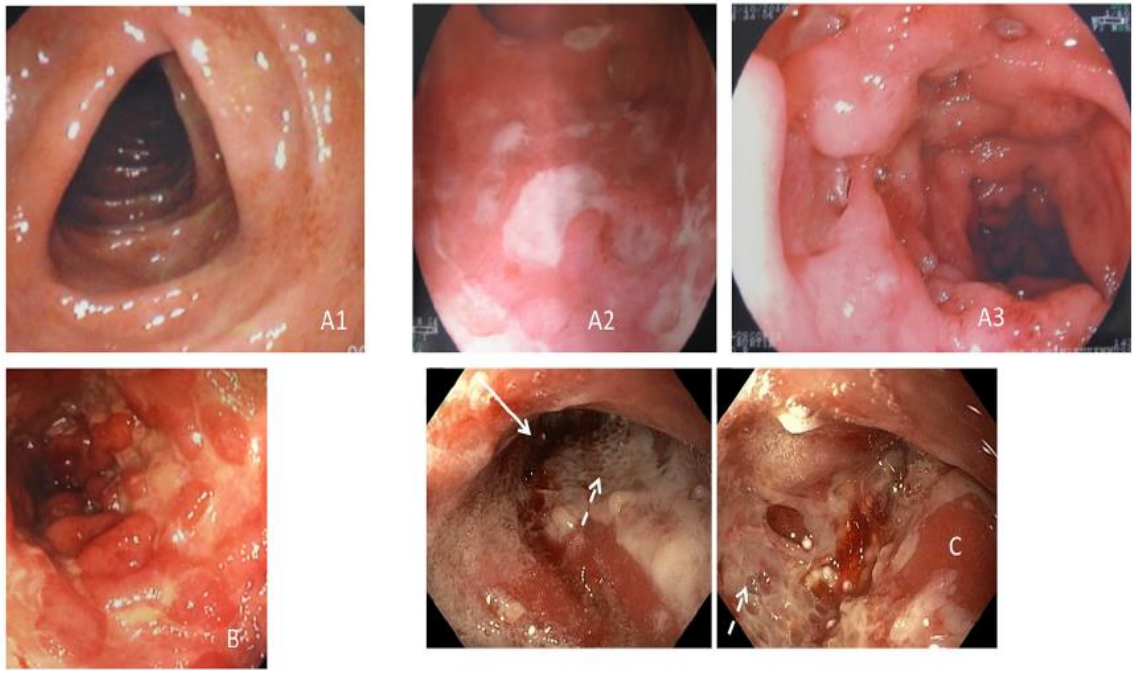
Zou F, Wang X, Glitza Oliva IC, *et al*. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9:e002058.

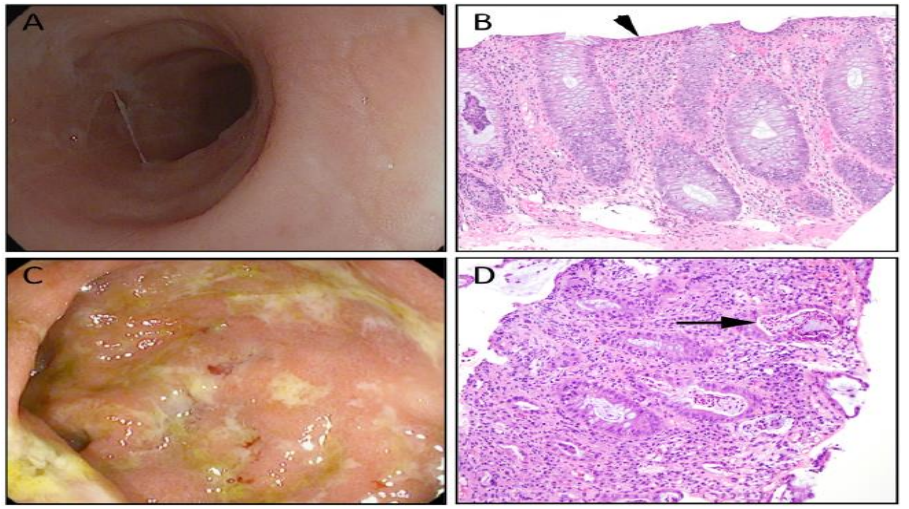
Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆

J. Haanen[1†], M. Obeid[2,3,4†], L. Spain[5,6,7], F. Carbonnel[8,9], Y. Wang[10], C. Robert[11,12], A. R. Lyon[13,14], W. Wick[15,16], M. Kostine[17], S. Peters[4], K. Jordan[18,19] & J. Larkin[20], on behalf of the ESMO Guidelines Committee*



Diagnóstico objetivo de irAEs: Endoscopia y biopsias





HISTOLOGÍA

Colitis aguda

Infiltración LP por células inflamatorias/abscesos de cripta

Apoptosis células cripta con atrofia críptica

En afectación gastro-duodenal:

Infiltrado inflamatorio, eosinófilos, atrofia vellositaria

Colitis microscópica

Infiltrado linfocitario intraepitelial, banda colágena

Hepatitis asociada a inmunoterapia: Formas de presentación y terminología.

Formas de presentación:

- ✓ **Asintomática.**
- ✓ Ictericia.
- ✓ **Elevación de transaminasas.**
- ✓ Elevación de bilirrubina.
- ✓ Elevación de enzimas de colestasis (GGT y FFAA).
- ✓ Dolor en HD.
- ✓ Náuseas o vómitos.
- ✓ Astenia.
- ✓ Encefalopatía o hemorragias.
- ✓ Coluria.

- ✓ Elevación de enzimas hepáticos (bilirrubina, citolisis, colestasis) en pacientes tratados con inmunoterapia.
- ✓ Múltiples términos en la literatura:
  - Hepatitis inmuno-relacionadas.
  - Hepatitis inmuno-mediadas.
  - Daño hepático inducido por ICIs (ChILI).

Importancia del diagnóstico diferencial

Elevación de transaminasas durante la inmunoterapia

≠

Hepatitis inmunomediada

Daño hepático inducido por inmunoterapia

Isquemia

Litiasis

Obstrucción biliar

Otros tumores

Daño hepático inducido por otros fármacos

Progresión de enfermedad

Hepatitis aguda durante inmunoterapia

Virus

Bacterias

Infecciones

Parásitos

No todo el monte es orégano…

Hepatitis en pacientes tratados con anti-PD1

491 pacientes tratados con **pembrolizumab**

→

70 (14.3%) daño hepático*

→

20 (28.6%) hepatitis inmunomediada

AP&T Alimentary Pharmacology & Therapeutics WILEY

Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy

***Criterios daño hepatico (DILIM):**
ALT ≥ 5x LN; Fosfatasa alc. x2 LN; Bilirrubina ≥ 2.5 mg/dL

Tsung I, et al. Aliment Pharmacol Ther 2019 ;50(7):800-808

¿Qué hacer en los pacientes con elevación de transaminasas?

- ✓ **Revisión de todos los fármacos potencialmente hepatotóxicos:**
  - ✓ Anti-tuberculostáticos/antibióticos/herboristería/alcohol/té verde.
- ✓ **Prueba de imagen:** Descartar progresión hepática/ compresión extrínseca vía biliar (colestasis).
  - ✓ **Ecografía-**-TC--ColangioRM (patrón colestásico).
- ✓ **Serologías:**
  - ✓ HBsAg/anti-HBc/**ADN VHB** (si anti-HBc previo).
  - ✓ Anti-VHC/**ARN VHC.**
  - ✓ IgM VHA/IgM VHE/**ARN VHE.**
  - ✓ **IgM/G VEB/CMV.**
- ✓ **Autoinmunidad**: ANAs/antiML/AMAs/Inmunoglobulina G.

Riveiro-Barciela M, et al. Manejo de las toxicidades digestivas secundarias al tratamiento con inhibidores de checkpoint: documento de posicionamiento de la AEEH-AEG- SEPD-SEOM-GETECCU. Gastroenterol Hepatol 2023

Biopsia en hepatitis inmunomediada

- **Guías ESMO/ASCO** → valorar si ausencia de respuesta a corticoides.

  Hallazgos histológicos alterados por la administración de corticoides (sobre todo dosis altas).

- **Potenciales utilidades: Hepatitis grado ≥ 3 que no mejoran tras retirada de inmunoterapia.**

1. Caracterización de la lesión hepática e identificación fármaco causal.

Anti-PD-1/PD-L1

Hepatitis lobular
Infiltrado periportal

Anti-CTLA-4

Hepatitis granulomatosa
Granulomas con anillo de fibrina
Endotelitis vena central

Biopsia en hepatitis inmunomediada

- **Potenciales utilidades:**

2. Identificación sujetos que se beneficiarían de corticoterapia.

Research Article
Cancer

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors

Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed?

JOURNAL OF HEPATOLOGY

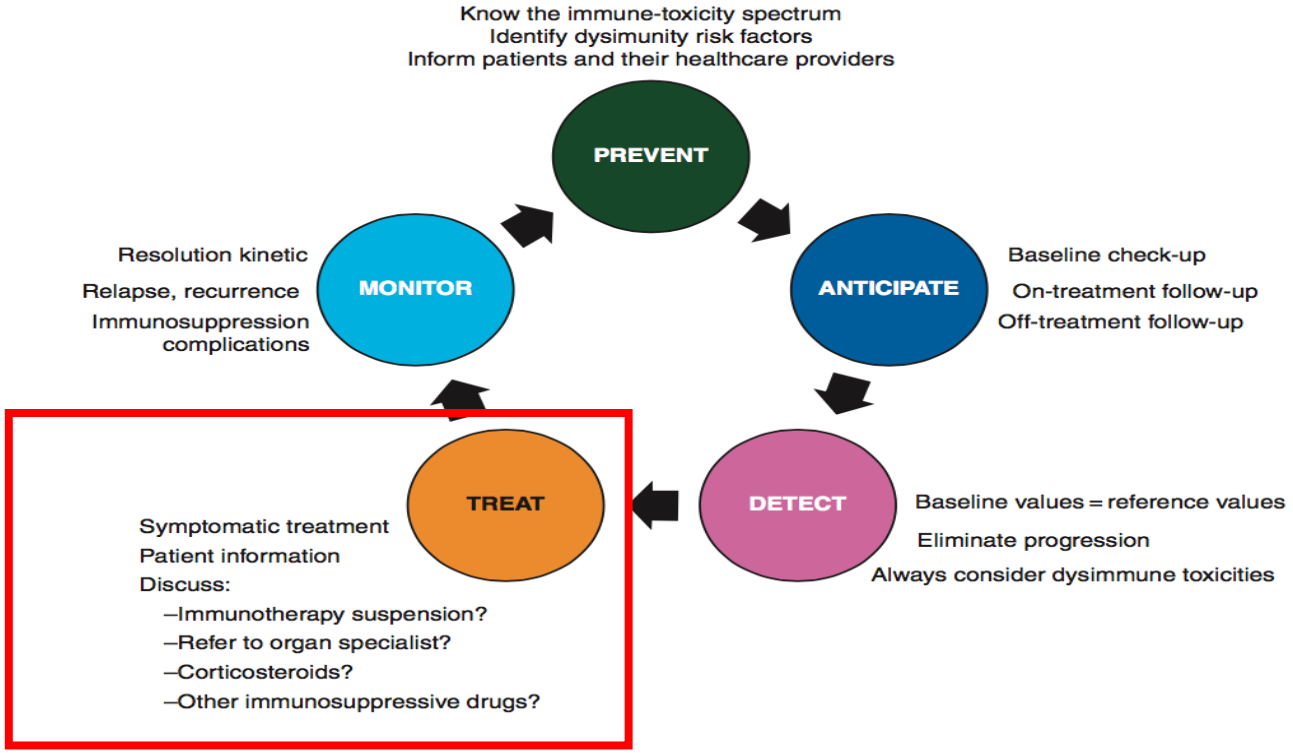
38-50% de los pacientes con hepatitis inmunomediada grado ≥3 NO requieren de tratamiento corticoideo, sólo suspensión inmunoterapia

Aquellos pacientes con daño histológico más leve tendían a requerir corticoides con menor frecuencia

Los 5 pilares del Manejo de la Toxicidad Inmunorelacionada

Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper

S. Champiat[1,2], O. Lambotte[3,4,5,6], E. Barreau[7], R. Belkhir[8], A. Berdelou[9], F. Carbonnel[10], C. Cauquil[11], P. Chanson[12,13,14], M. Collins[10], A. Durrbach[15], S. Ederhy[16], S. Feuillet[17,18], H. François[15], J. Lazarovici[19], J. Le Pavec[17,18,20], E. De Martin[21,22], C. Mateus[23], J.-M. Michot[1], D. Samuel[21,22], J.-C. Soria[1,2], C. Robert[2,23], A. Eggermont[24] & A. Marabelle[1,24,25*]



General management strategies for irAEs

Ambulatory

Hospitalised

irAE Management Principles

Consider organ specialist referal & other immunosuppressive therapy

Consider oral steroids

Start IV steroids

Hold IO agent

Symptomatic therapy

1

2

3

4

irAE CTCAE grade

Boutros et al. Nature Reviews 2016

Enterocolitis inmunomediada: Establecer gravedad y exploraciones complementarias

Gastrointestinal IMARs *Rule out non-inflammatory causes. If non-inflammatory cause is identified, treat accordingly and continue I-O therapy. Opiates/narcotics may mask symptoms of perforation. Infliximab should not be used in cases of perforation or sepsis.*			
	Grade 1	**Grade 2**	**Grade 3–4**
NCI CTCAE v5.0 Grading Criteria[b,c]	• **Diarrhea:** < 4 stools/day over baseline; • **Colitis:** asymptomatic	• **Diarrhea:** 4–6 stools per day over baseline; IV fluids indicated < 24 hours; limiting instrumental ADL • **Colitis:** abdominal pain; blood in stool	• **Diarrhea (grade 3):** ≥ 7 stools per day over baseline; incontinence; IV fluids ≥ 24 hours; limiting self-care ADL • **Colitis (grade 3):** severe abdominal pain, peritoneal signs • **Grade 4:** life-threatening, perforation

RIESGO ELEVADO COMPLICACIONES

- ✓ Diarrea grado 3-4.
- ✓ Diarrea grado 1-2 con factores de riesgo:
  - Deshidratación.
  - Fiebre.
  - Hematoquecia.
  - Taquicardia.
- ✓ Diarrea grado 2 persistente.

→

COLONOSCOPIA (rectosigmoidoscopia) y biopsias
Despistaje CMV (corticorrefractariedad)

Establecer gravedad: Grado CTCAE AEs hepáticos

NCI CTCAE v5.0 grading of hepatic AEs[1,a,b]					
	Grade 1	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
Hepatobiliary disorders	• Asymptomatic or mild symptoms • Clinical or diagnostic observations only • Intervention not indicated	• Moderate • Minimal, local, or noninvasive intervention indicated • Limiting age-appropriate instrumental ADL	• Severe or medically significant but not immediately life-threatening • Hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated • Limiting self-care ADL	• Life-threatening consequences • Urgent intervention indicated	• Death
Increased ALT or increased AST	• **> ULN to 3 × ULN (normal baseline)** • **> 1.5 to 3 × baseline (abnormal baseline)**	• **> 3 to 5 × ULN (normal baseline)** • **> 3 to 5 × baseline (abnormal baseline)**	• **> 5 to 20 × ULN (normal baseline)** • **> 5 to 20 × baseline (abnormal baseline)**	• **> 20 × ULN (normal baseline)** • **> 20 × baseline (abnormal baseline)**	• **NA**
Increased blood bilirubin	• > ULN to 1.5 × ULN (normal baseline) • > 1 to 1.5 × baseline (abnormal baseline)	• > 1.5 to 3 × ULN (normal baseline) • > 1.5 to 3 × baseline • (abnormal baseline)	• > 3 to 10 × ULN (normal baseline) • > 3 to 10 × baseline (abnormal baseline)	• > 10 × ULN (normal baseline) • > 10 × baseline (abnormal baseline)	• NA

[a]Grades correspond to those listed in NCI CTCAE v5.0. [b]CTCAE v4 definitions for AST/ALT/bilirubin differ from v4 and may change the grading of hepatic IMARs. Please ensure that grades referred to in any management algorithms follow the CTCAE version being used. ADL, activities of daily living; AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMAR, immune-mediated adverse reaction; NA, not applicable; NCI, National Cancer Institute; ULN, upper limit of normal.

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Updated November 27, 2017. Accessed July 28, 2021. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Establecer gravedad: Otras escalas.

Gravedad Hepatitis Agudas (EASL)

Hepatitis aguda grave

Coagulopatía (INR > 1.5)

Hepatitis fulminante

- Ausencia lesión hepática crónica.
- Coagulopatía (INR > 1.5).
- Encefalopatía hepática.

Fundamental solicitar **bilirrubina y coagulación** en todo paciente con elevación transaminasas.

Aithal GP, et al. Clin Pharmacol Ther . 2011;89(6):806-15
EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017 66(5):1047-1081

Tratamiento de enterocolitis inmunomediadas

Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH–AEG–SEPD–SEOM–GETECCU

Gastroenterología y Hepatología

Volume 47, Issue 4, April 2024, Pages 401-432

Tratamiento enterocolitis leve (grado 1)

- ✓ Dieta baja en fibra sin lactosa.
- ✓ Rehidratación con líquidos y electrolitos (Suero Oral).
- ✓ Antidiarréicos: Loperamida (4 mg y después 2mg/4 h).
- ✓ Evitar analgésicos opiáceos.
- ✓ Monitorización estrecha de los síntomas.
- ✓ **Educar al paciente para contactar rápido si no evoluciona bien.**

Tratamiento enterocolitis moderada (grado 2 persistente o con factores de riesgo).

- ✓ Prednisona 0.5-1 mg/Kg vo.
- ✓ Si colitis microscópica: Budesonida 9 mg/día.
- ✓ Radiografía de abdomen para excluir complicaciones si dolor abdominal intenso y control analítico y exploración abdominal cada 3-7 días.
- ✓ Cuando mejoren los síntomas, reducir prednisona lentamente (10 mg cada 7-10 días) y reconsiderar introducir inmunoterapia.
- ✓ Si no hay mejoría en 3-7 días o empeoramiento (o problemas de absorción oral), plantear la hospitalización y tratamiento intravenoso.

Tratamiento enterocolitis grave (grado 3-4)

- ✓ Hospitalización.
- ✓ Hidratación y reposición electrolítica intravenosa.
- ✓ Considerar nutrición enteral/NPT.
- ✓ Metil-prednisolona 1 mg/kg iv.
- ✓ Heparina profiláctica.
- ✓ Antibióticos si se sospecha peritonitis o sepsis.
- ✓ Analítica diaria con hemograma, PCR, albúmina….
- ✓ Prueba de imagen: TC abdominal /Rx abdomen/48 h.
- ✓ Proctosigmoidoscopia urgente con biopsias (descartar sobreinfección CMV).
- ✓ Considerar consulta con cirugía.
- ✓ Si los síntomas mejoran pasar a prednisona oral y realizar descenso lento (10 mg cada 7-10 días)
- ✓ Evaluación en 3 días.

Tratamiento enterocolitis corticorrefractaria

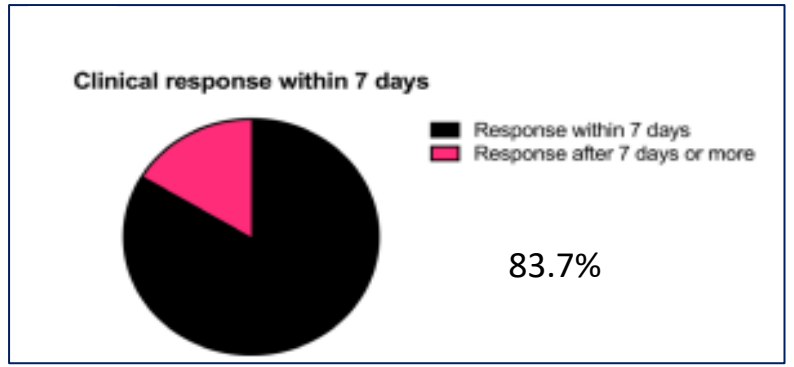
Un tercio de los pacientes con enterocolitis moderada-grave son corticorrefractarios[1,2] especialmente aquellos con ulceraciones colónicas[3,4]

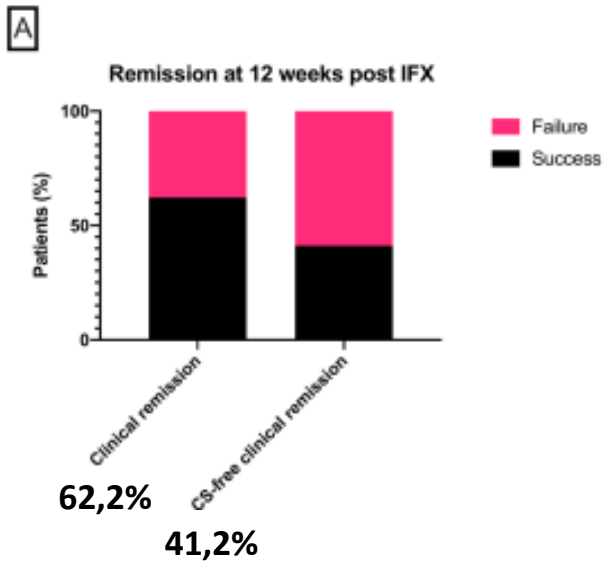
Journal for ImmunoTherapy of Cancer

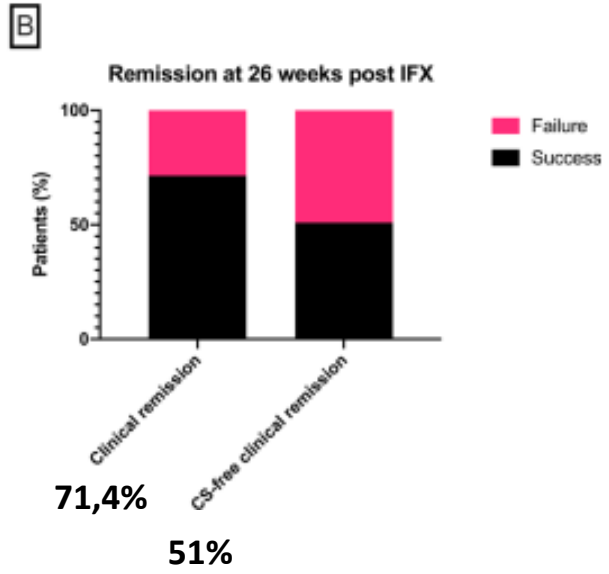
Clinical outcomes of patients with corticosteroid refractory immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis treated with infliximab

n=127 (90% hospitalizados)[5]

Checkpoint inhibitor therapy	
Anti-PD-1	35
Anti-PD-L1	5
Anti-CTLA-4	21
Anti-PD-1/anti-PD-L1+anti-CTLA-4	66







Predicción

Table 3 Baseline features at IFX initiation and association with corticosteroid-free clinical remission after 12 weeks of IFX in multivariable logistic regression

Feature	ORs	95% CI	P value
Male gender	0.69	0.29 to 1.63	0.40
Age	1.00	0.97 to 1.04	0.83
Rectal bleeding	0.19	0.04 to 0.80	0.03*
CTCAE grade for diarrhea	1.88	0.99 to 3.71	0.06
Ulcers on lower GI endoscopy	0.66	0.25 to 1.70	0.40
Combination CPI therapy	1.10	0.46 to 2.66	0.83
Lymphocytic infiltrate	0.83	0.31 to 2.16	0.70
Crypt abscesses	2.93	1.13 to 8.05	0.03*
Apoptosis	0.83	0.28 to 2.35	0.72
Chronic active inflammation	0.82	0.35 to 1.95	0.66

1. Favara DM et al. *ESMO Open* 2020;5:e000585. 2. Dougan M. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22:15. 3. Geukes Foppen MH et al. *ESMO Open* 2018;3:e000278. 4. Wang Y et al. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1695-1705. 5.Alexander JL, et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e002742.

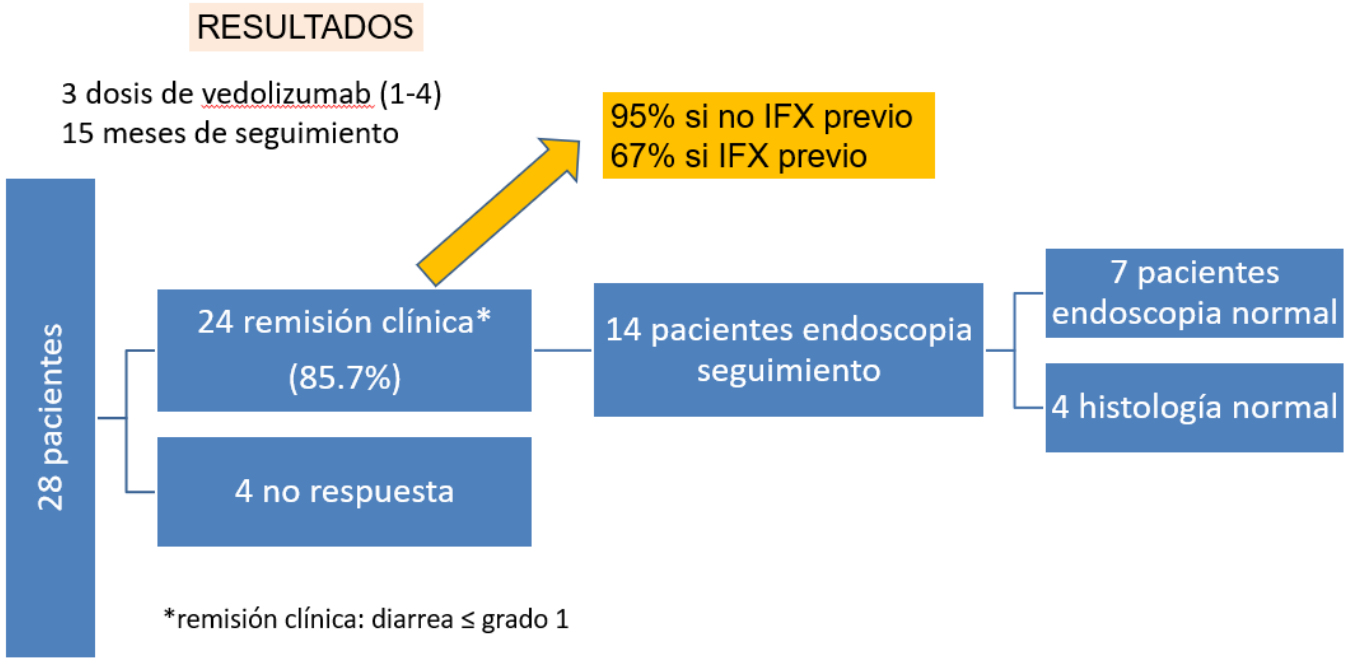
Refractariedad a Infliximab

Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor–induced colitis: a multi-center study

Hamzah Abu-Sbeih[1], Faisal S. Ali[1], Dana Alsaadi[2], Joseph Jennings[2], Wenyi Luo[3], Zimu Gong[4], David M. Richards[1], Aline Charabaty[2] and Yinghong Wang[1*]

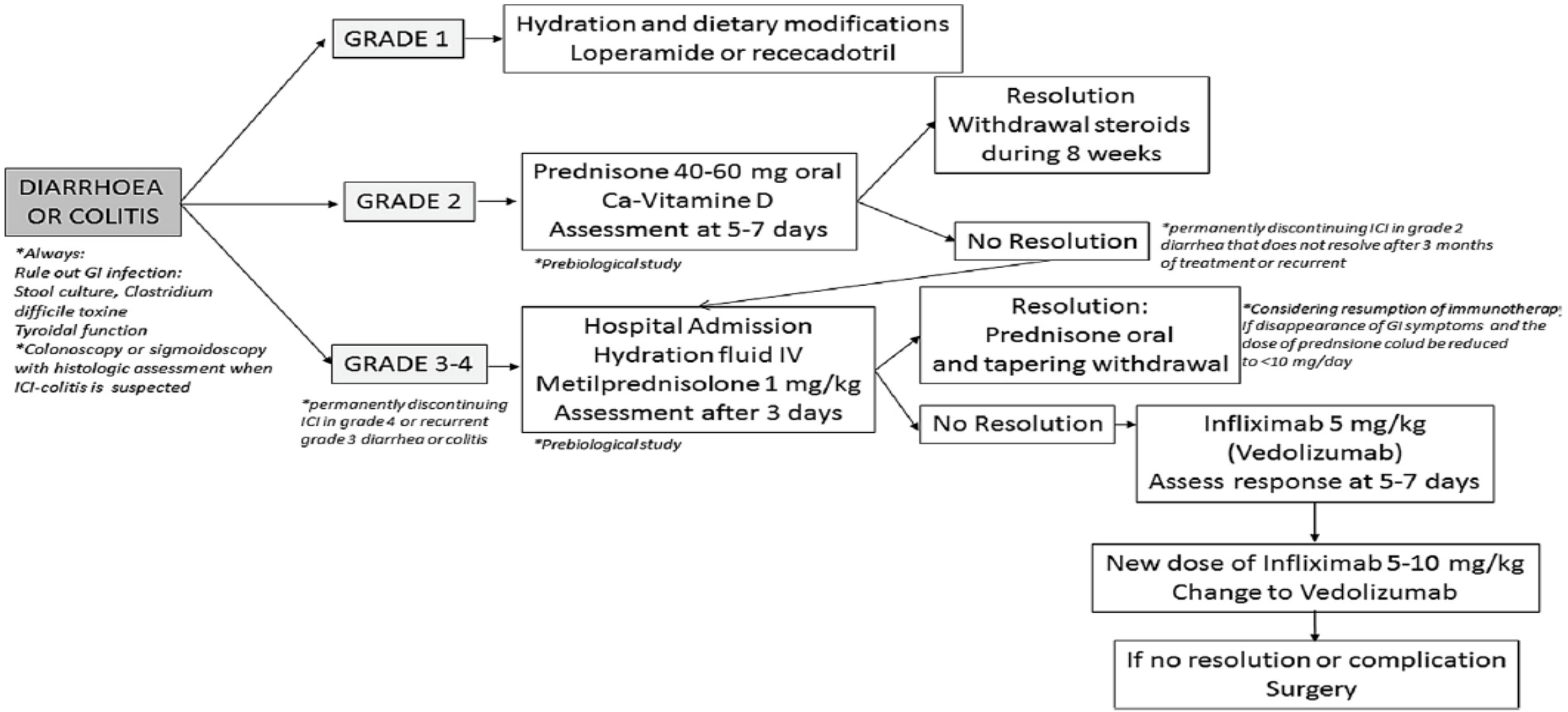
28 pacientes
Tumores histología variada (mayoría estadio IV)
Anti CTLA-4 8 / anti PD1/PDL1 12/combinación 8

Dosis pre-enterocolitis	3 (1-36)
Inicio diarrea (sem)	10 (1-70)
Gravedad enterocolitis	Grado 2 54% (15) Grado 3 46% (13)
Días con corticoides previamente	96 ± 74
Tratamiento con IFX previo	9 pacientes
Endoscopia	Ulceras 8 Inflamación aguda sin úlceras 13
Histología	100% act.aguda /50% crónica 10 pacientes colitis microscópica



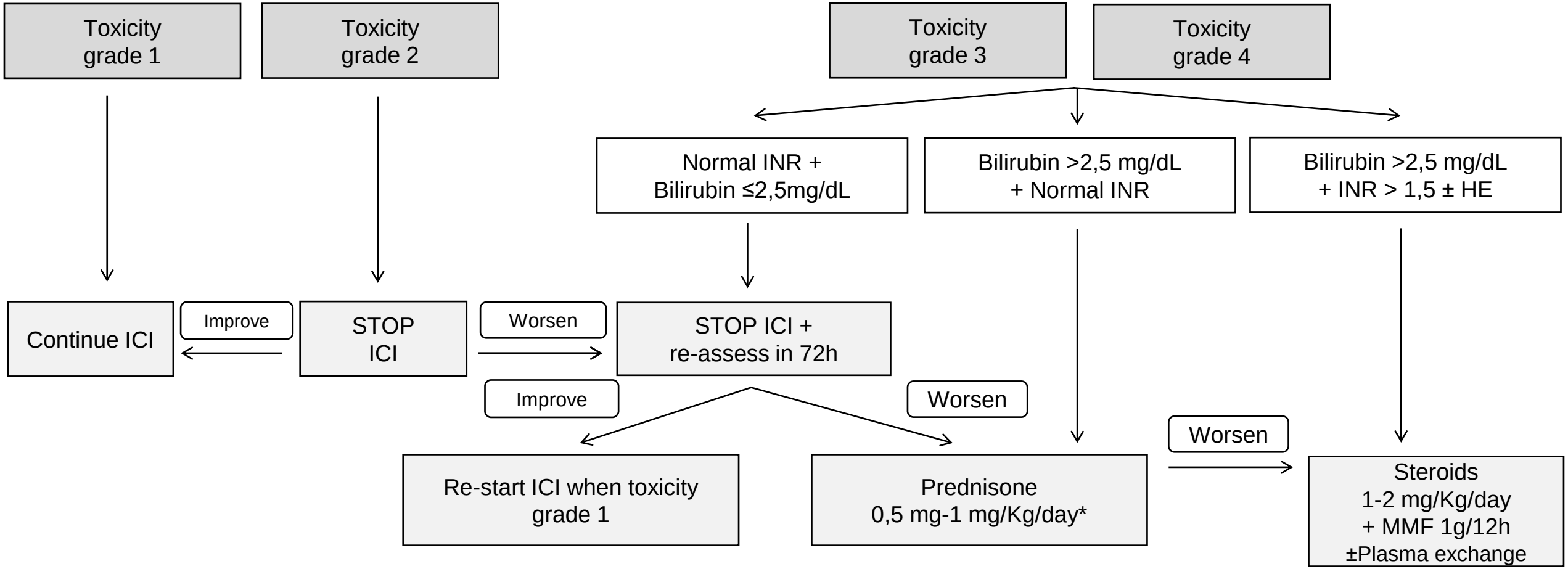
Abu-Sbeih H et al. J Immunother Cancer. 2019 Apr 2;7(1):93.

Guía tratamiento enterocolitis



Tratamiento de hepatitis inmunomediadas

Tratamiento de las hepatitis inmunomediadas



*** Assess the performance of liver biopsy, mainly in case of alternative diagnosis (other drugs, cancer infiltration...)**
If bilirubin levels > 2.5 mg/dL, the beginning of steroids should NOT be delayed more than 48h
HE: Hepatic encephalopathy

Riveiro-Barciela M, et al. Manejo de las toxicidades digestivas secundarias al tratamiento con inhibidores de checkpoint: documento de posicionamiento de la AEEH-AEG- SEPD-SEOM-GETECCU. Gastroenterol Hepatol 2023

Si son necesarios corticoides, ¿qué dosis?

ESMO

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

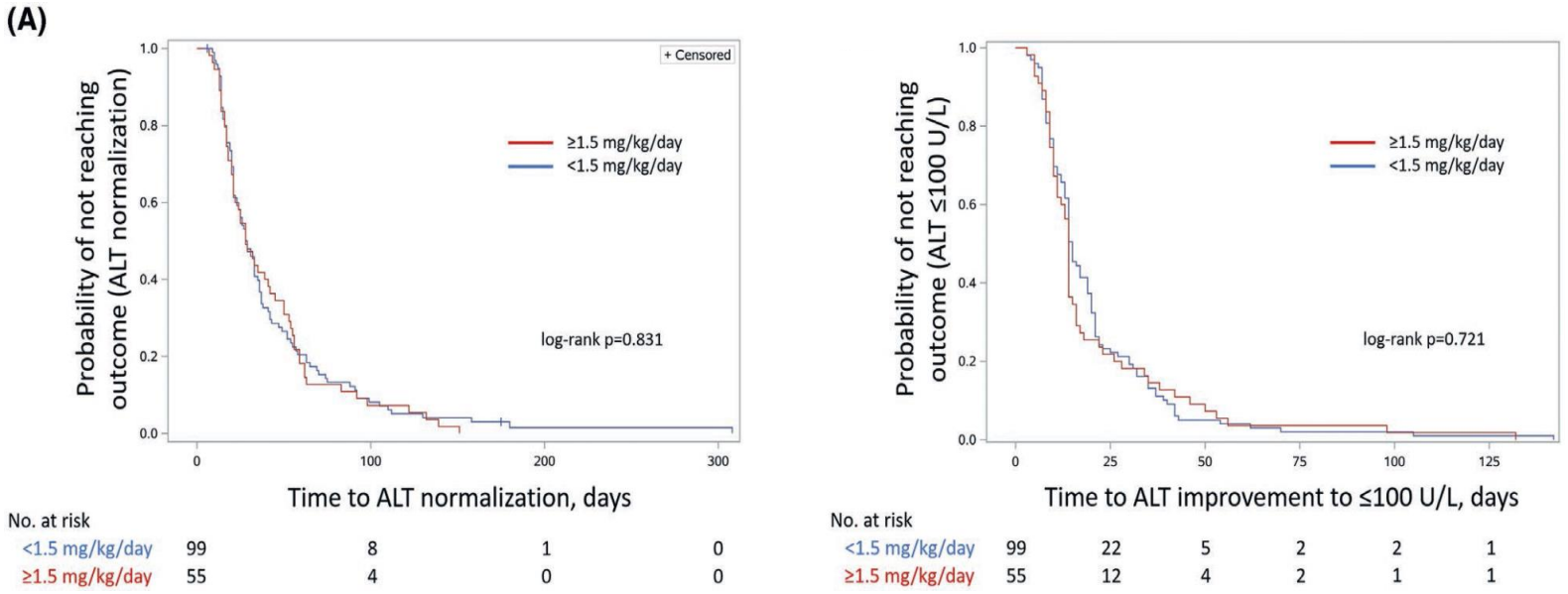
"For grade 3 or 4 transaminase or total bilirubin elevation, ICI therapy should be permanently discontinued, and corticosteroids started at 1–2 mg/kg/day (methyl)prednisolone or equivalent"

Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis

HEPATOLOGY AASLD

Retrospective study including subjects with ≥ grade-3 hepatitis treated with *methylprednisolone:*

- 87 received dose ≥1.5 mg/kg
- 128 received dose <1.5 mg/kg

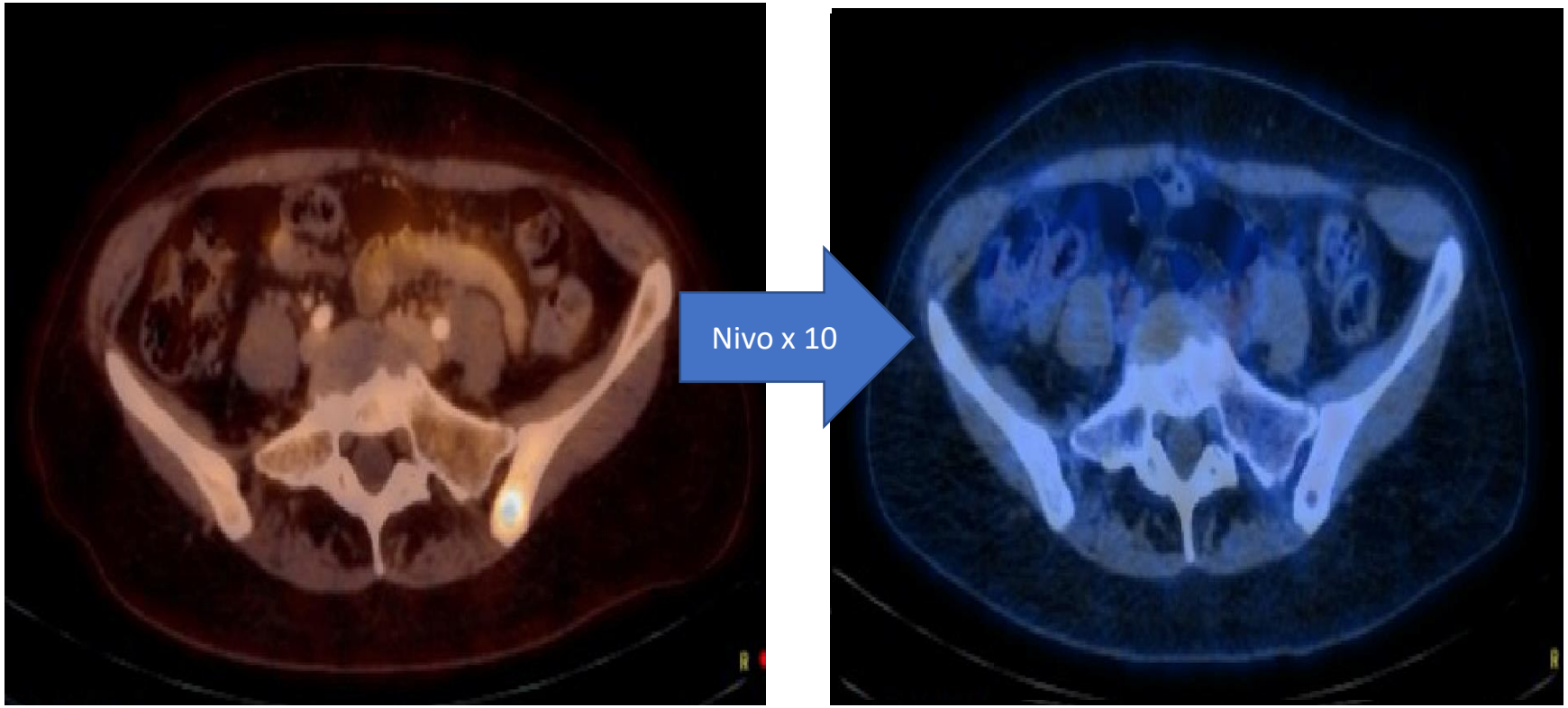


Li M, et al. Hepatology. 2022;75(3):531-540

Caso para reflexionar…

Mujer de 48 años
Adenocarcinoma de pulmón EGFR/ALK wt
Estadio IV al diagnóstico por M1 SNC (x3)
Hepatitis B en tratamiento con tenofovir (Carga viral VHB < 20)

Radiocirugía cerebral
QT platino-pemetrexed x 4 + Pemetrexed x 3
Progresión local, ganglionar retroperitoneal y ósea
Nivolumab uso expandido x 10 con RC tras 4



Tras 10º ciclo de Nivolumab

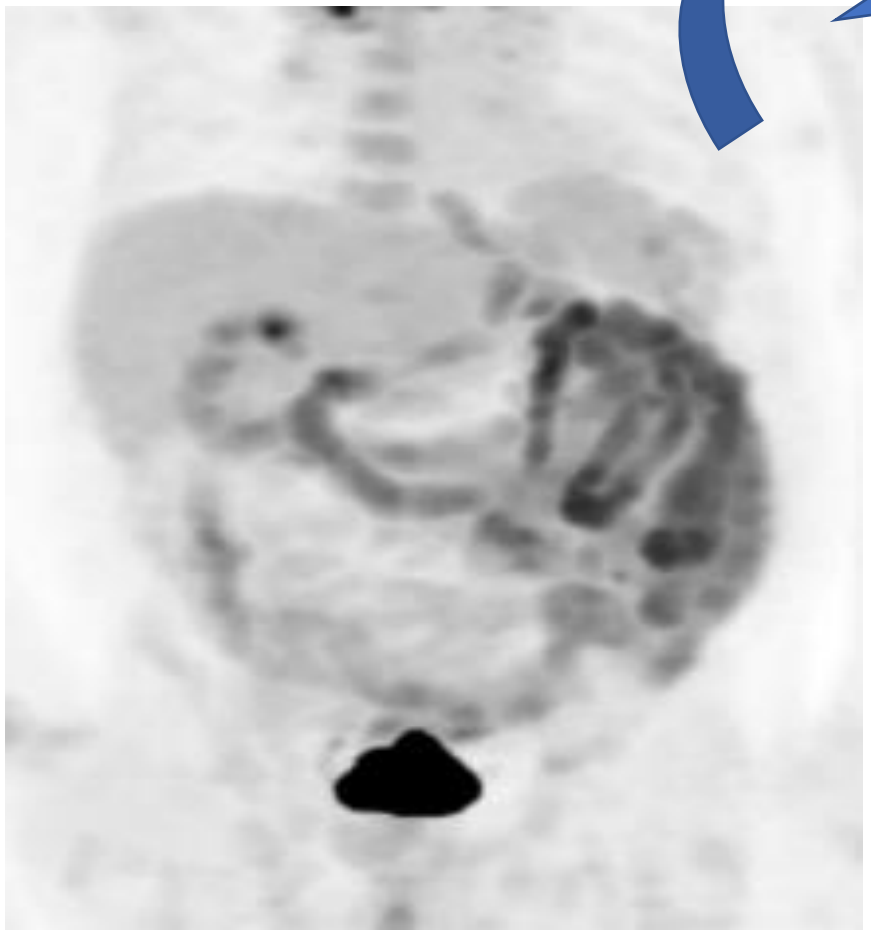
- Diarrea sanguinolenta con > 10 deposiciones/día en los últimos 3 días.
- Dolor abdominal difuso tipo retortijón.
- Febrícula.

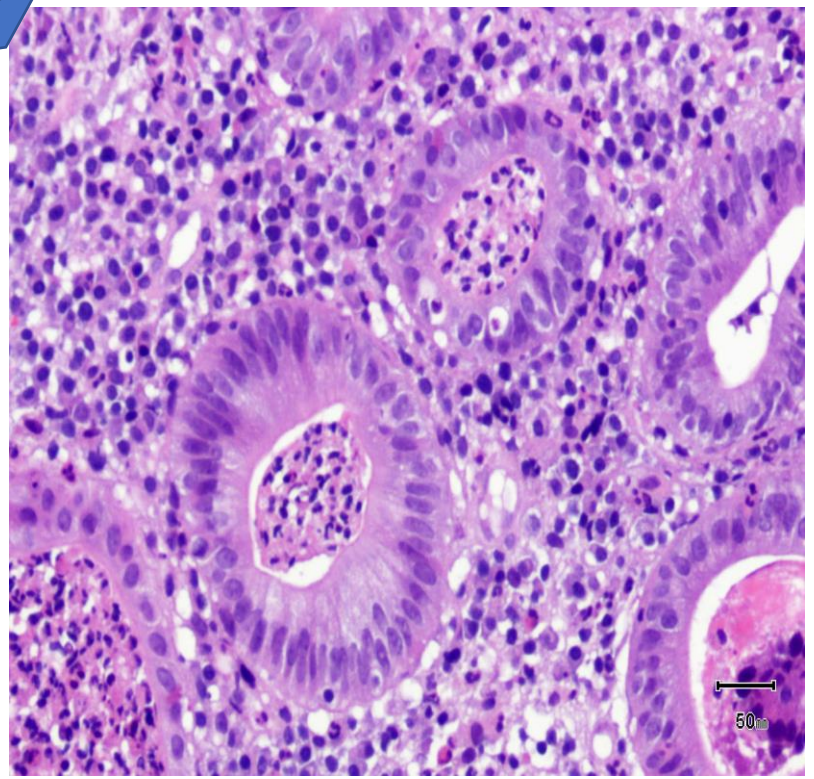
- Analítica en rango.
- Coprocultivo negativo.
- Toxina C. Diffícile negativo.
- Parásitos negativos.

- Sospecha de Enterocolitis Inmunorelacionada G3:
  - Metilprednisolona 2 mg/kg/día iv.
  - Fluidoterapia.
  - NPP.

GUARD CONSORTIUM

Valoración M. Digestiva: Colonoscopia





PCR CMV en biopsia +
Serología CMV IgM-/IgG+
Valanciclovir

Reingreso a los 2 meses…

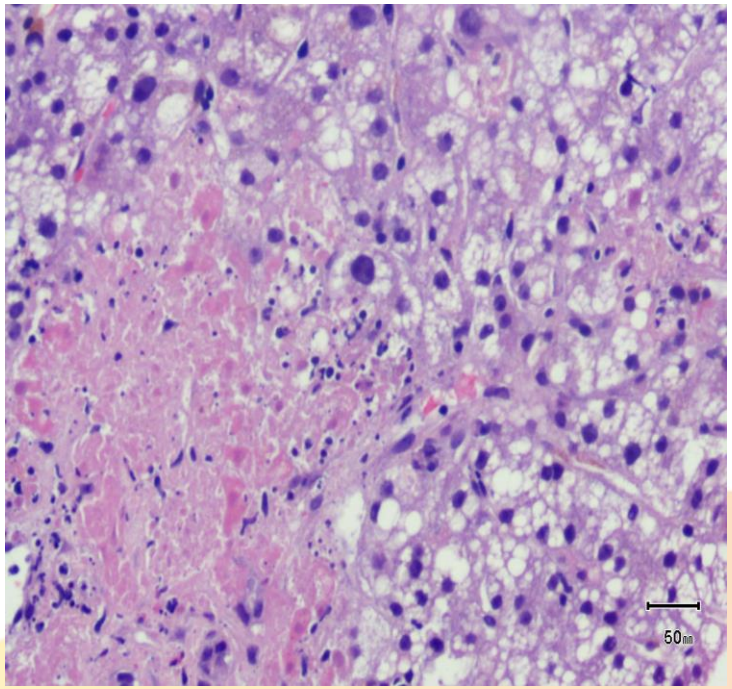
- Fiebre sin foco.
- No clínica GI.
- Prednisona 10 mg/día en pauta descendente.
- Galanciclovir (completado).
- Tenofovir.

Hepatitis inmunorelacionada
Hepatitis por CMV
Reactivación VHB
Otra infección oportunista
Progresión hepática

- Laboratorio.
  - Bilirrubina 6,9 mg/dl a expensas BD.
  - GOT/GPT 800/2400 mUI/m
  - GGT 250
  - LDH > 2000 mU/ml
  - IQ 65%
  - Hb 10 g/dl.
  - Plaquetas 80.000/mm3

Reactivación VHB

Biopsia hepática
sin infiltrado linfocitario



- Carga viral VHB > 2554 UI/ml (previas < 20).
- Carga viral CMV < 400 cop/ml.
- Quantiferon gamma negativo.
- Serología atípicos negativas.

GUARD CONSORTIUM

No todo el monte es orégano…

Enterocolitis inmunomediada: Mensajes para llevar a casa.

- El reconocimiento precoz de los irAEs gastrointestinales es la base del tratamiento precoz (educación del paciente, atención continuada).
- El diagnóstico diferencial es crucial: descartar otras causas frecuentes de síntomas digestivos (sobre todo infecciones).
- Utiliza marcadores objetivos de inflamación: Calprotectina.
- La endoscopia con biopsia sigue siendo la clave para el diagnóstico (especialmente para la colitis microscópica).
- No demores la escalada de tratamiento: Consulta con gastroenterólogo pronto.

Hepatitis inmunomediada: Mensajes para llevar a casa.

- Prevalencia creciente.
- Fundamental ser sistemáticos en el **diagnóstico diferencial.**
- Utilidad **biopsia**:
  - ✓ Identificación fármaco causal (combinaciones) y diagnóstico diferencial.
  - ✓ Indicación de corticoterapia.
- **Tratamiento** (si función hepática normal):
  - ✓ Suspender inmunoterapia (temporal).
  - ✓ Corticoides.

@GuardConsortium

¡Gracias!

GUARD CONSORTIUM