



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ORIGINAL

Efectos adversos inmunomediados gastrointestinales y hepáticos inducidos por los inhibidores del punto de control inmunitario: estudio descriptivo observacional

Patricia Sanz-Segura^{a,*}, Paula García-Cámara^a, Eva Fernández-Bonilla^a,
José Miguel Arbonés-Mainar^{b,c,d,e} y Vanesa Bernal Monterde^{a,c}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Unidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

^d Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza, España

^e CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 20 de abril de 2020; aceptado el 14 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Efectos adversos
inmunomediados
digestivos

Resumen

Introducción: Los inhibidores del punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors* [ICI]) son fármacos eficaces en el tratamiento de diversas neoplasias. Sin embargo, se han relacionado con eventos adversos inmunomediados (EAI) gastrointestinales y hepáticos que pueden desencadenar su interrupción temporal o definitiva.

Objetivo: Evaluar, en condiciones de práctica real, la eficacia y la toxicidad gastrointestinal y hepática de los ICI en tratamientos oncológicos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo con inclusión de pacientes con diagnóstico de neoplasia avanzada que habían recibido al menos una dosis de ICI entre mayo de 2015 y septiembre de 2018.

Resultados: Se incluyeron 132 pacientes con neoplasia de pulmón no microcítico (65,15%, n = 86), melanoma (22,7%, n = 30), carcinoma renal (9,09%, n = 12) y otros tumores (3%, n = 4). Los fármacos empleados fueron nivolumab (n = 82), pembrolizumab (n = 28), atezolizumab (n = 13), durvalumab (n = 2), ipilimumab (n = 1) y la combinación anti-CTLA-4/PD-1 (n = 6). El 38,6% (n = 51) desarrollaron EAI, de tipo gastrointestinal en el 12,9% (n = 17). De ellos, el 47% (n = 8) requirieron esteroides, y un paciente precisó cirugía por perforación intestinal. En el 3,03% (n = 4) se objetivaron EAI hepáticos grado I: el 50% (n = 2) requirieron corticoterapia y en un paciente fue preciso interrumpir el tratamiento. Entre los pacientes con tratamiento combinado, el 66,6% (n = 4) presentaron EAI gastrointestinales. La incidencia de EAI no se relacionó con la edad, ni con el sexo, ni con la respuesta al fármaco empleado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricia.sanz.segura@gmail.com (P. Sanz-Segura).

KEYWORDS

Gastrointestinal
immune-related
adverse effects

Conclusiones: Los EAI gastrointestinales figuran entre los más frecuentemente observados en pacientes en tratamiento con ICI. El manejo multidisciplinar y un mayor conocimiento de dichos eventos podrían ayudarnos a reducir su morbilidad, así como las interrupciones del tratamiento.
© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Gastrointestinal and liver immune-related adverse effects induced by immune checkpoint inhibitors: A descriptive observational study

Abstract

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are effective agents against several malignancies. However, they are associated with gastrointestinal and liver immune-related adverse events (GI-IrAEs and LI-IrAEs), which can lead to their temporary or permanent discontinuation.

Aim: The aim of this study was to evaluate the efficacy and gastrointestinal and liver toxicity of ICIs in oncological treatments in actual clinical practice.

Material and methods: Patients with advanced cancer who received at least 1 ICI dose between May 2015 and September 2018 were retrospectively assessed.

Results: 132 patients with non-small cell lung cancer (65.15%, n = 86); melanoma (22.7%, n = 30); renal carcinoma (9.09%, n = 12); and other tumours (3%, n = 4) were included. The treatments administered were nivolumab (n = 82), pembrolizumab (n = 28), atezolizumab (n = 13), durvalumab (n = 2), ipilimumab (n = 1) and the antiCTLA-4/PD-1 combination (n = 6). In total, 51 patients (38.6%) developed IrAEs, 17 (12.9%) of which experienced GI-IrAEs. Of these, 8 (47%) needed steroids and 1 patient required surgery due to intestinal perforation. Grade I LI-IrAEs were observed in 4 patients (3.03%): 2 (50%) required corticosteroids and 1 patient had to discontinue treatment. Four patients (66.6%) who received combination therapy experienced GI-IrAEs. IrAE incidence were not associated with age, gender or drug response.

Conclusions: GI-IrAEs are one of the most common adverse events in patients receiving ICIs. A multidisciplinary approach and a greater understanding of these events could help to reduce morbidity and therapy discontinuation.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años el enfoque del tratamiento frente al cáncer ha cambiado sustancialmente con la introducción de nuevas dianas terapéuticas que han permitido mejorar la expectativa y la calidad de vida del paciente.

Los puntos de control, o *checkpoints*, son moléculas de la superficie celular que actúan como reguladores endógenos de la respuesta inmunitaria mediante la cohibición de las vías de señalización. Juegan, por lo tanto, un papel crucial en la prevención de la autoinmunidad y en la protección de tejidos frente a una infección patógena.

Las células malignas pueden regular dichos *checkpoints* con el fin de evadir la respuesta inmune. Por ello, en los últimos años se han desarrollado los denominados fármacos inhibidores del punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors* [ICI]) con el fin de potenciar la respuesta inmune dirigida a las células neoplásicas¹.

Ipilimumab, receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), fue el primer ICI aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense en 2011 para el tratamiento del melanoma en estadio avanzado². Posteriormente han surgido nuevos fármacos dirigidos contra diferentes dianas terapéuticas, como el de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1, y sus ligandos PD-L1 y 2),

que han aumentado la supervivencia en pacientes con neoplasia renal, pulmonar no microcítica, melanoma o incluso hepatocarcinoma, entre otros³⁻⁵.

A raíz de su uso creciente, se han identificado una gran variedad de efectos adversos secundarios, denominados eventos adversos inmunomediados (EAI), cuya fisiopatología no es bien conocida, si bien las células T, los anticuerpos y las citoquinas podrían participar en su desarrollo⁶⁻⁹. Sus características y su manejo varían respecto a la toxicidad habitualmente observada con otros tratamientos oncológicos¹⁰⁻¹². Suelen presentarse en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento, si bien se han observado EAI incluso en las semanas posteriores a la finalización del tratamiento. La toxicidad cutánea es la manifestación más frecuente y precoz¹³. En el caso del anti-CTLA-4, como ipilimumab, aparecen EAI hasta en el 60-85% de los pacientes, siendo la mayoría grado 1-2¹².

Respecto a la toxicidad gastrointestinal, estudios previos indican una incidencia de diarrea del 12,1 al 13,7% en pacientes en tratamiento con anti-PD-1, y del 30,2 al 35,4% con anti-CTLA-4, así como una incidencia de colitis del 0,7 al 1,6% en anti-PD-1, del 5,7 al 9,1% en anti-CTLA4, y del 13,6% en terapia combinada¹⁴⁻¹⁶. Por otra parte, se ha descrito una incidencia de hepatotoxicidad del 2 al 5%, siendo del 1 al 4% de grado 3 y 4^{17,18}.

Los EAI obligan a la interrupción del tratamiento hasta en el 25% de los pacientes, según el fármaco empleado¹⁹, y los EAI gastrointestinales son una de sus principales causas^{11,16}. Sin embargo, la posibilidad de reintroducción del fármaco no está bien definida²⁰. Existen diferentes guías clínicas para el manejo de la toxicidad producida por estos fármacos^{12,21}. En el caso de diarrea-colitis inmunomediada leve (grado 1) la observación y el manejo sintomáticos del paciente serán suficientes, con la retirada del ICI a partir del grado 2, y valorando el inicio de esteroides a dosis bajas (metilprednisolona 0,5-1 mg/kg/día) o intermedias-altas (1-2 mg/kg/día) si hay persistencia de síntomas grado 1 o presencia de síntomas grado 3 o 4. En el caso de la hepatotoxicidad se deberá suspender temporalmente el ICI y realizar una monitorización analítica más estrecha en grado 1 y 2, suspender definitivamente el ICI en grado 3 e introducir esteroides a dosis de 0,5-1 o 1-2 mg/kg/día en grado 2 persistente o grado 3, respectivamente. El uso de tratamientos biológicos, como infliximab, o inmunomoduladores, como mofetil, está indicado en casos de colitis o hepatitis inmunomediada graves, sin respuesta a tratamientos previos.

El objetivo de nuestro estudio consiste en analizar la incidencia de EAI de tipo gastrointestinal y hepático en pacientes oncológicos tratados con ICI en nuestro hospital.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico basado en nuestra experiencia en práctica clínica real en el empleo de los ICI entre mayo de 2015 y septiembre de 2018 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de neoplasia en estadio avanzado que habían recibido al menos una dosis de ICI. La toxicidad gastrointestinal y hepática se caracterizó, de acuerdo a los criterios de toxicidad CTCAE 4.0 (del inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Event*)²², de grado 1 a grado 4, según la gravedad. En el caso de toxicidad gastrointestinal: grado 1, asintomático o alteración clínica o diagnóstica leve que no requiere tratamiento; grado 2, clínica moderada que requiere tratamiento médico; grado 3, clínica grave que requiere tratamiento médico, y grado 4, amenaza de muerte. En el caso de hepatotoxicidad: grado 1, AST o ALT 1-2,5 × límite superior de la normalidad (LSN) y/o bilirrubina total (BiT) 1-1,5 × LSN; grado 2, AST o ALT 2,5-5 × LSN y/o BiT 1,5-3 × LSN; grado 3, AST o ALT > 5 × LSN y/o BiT > 3 × LSN, y grado 4, AST o ALT > 8 × LSN. Se definió el patrón de hepatotoxicidad según el ratio (R) (alanina-aminotransferasa [ALT] × LSN/fosfatasa alcalina [FA] × LSN) en hepatocelular (R ≥ 5), colestásico (R ≤ 2) y mixto (R 2-5)^{23,24}.

La respuesta al tratamiento se definió en base a los criterios iRECIST: respuesta completa, ante la desaparición completa de las lesiones malignas y ausencia de ganglios patológicos (< 10 mm); respuesta parcial, si reducción de la carga tumoral de la lesión principal > 30%, o desaparición de la lesión principal con persistencia de lesiones secundarias; enfermedad estable, en ausencia de progresión tumoral, sin cumplir criterios de respuesta parcial o completa; y progresión de la enfermedad, ante aumento del tamaño de la lesión

Tabla 1 Características basales de los pacientes

Sexo (%)	90 varones (68)
Edad (años, media ± DE)	66,3 ± 10,4
Tumor primario(n, %)	
Neoplasia de pulmón no microcítico	86 (65,15)
Melanoma	30 (22,7)
Neoplasia renal	12 (9,09)
Otros	4 (3)
Tipo de inmunoterapia (n, %)	
Nivolumab	82 (62,1)
Pembrolizumab	28 (21,2)
Atezolizumab	13 (9,8)
Durvalumab	2 (1,5)
Ipilimumab	1 (0,7)
Combinado anti-CTLA-4 y anti-PD-1	6 (4,5)

principal ≥ 20% (al menos ≥ 5 mm) o aumento significativo de las lesiones secundarias²⁵.

Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar y las cualitativas mediante la distribución de frecuencias y los porcentajes de cada categoría. Para comparar proporciones de las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado con corrección de continuidad. Para las variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student. Se tomó como nivel de significación p < 0,05. Todos los cálculos estadísticos se han realizado utilizando el software estadístico R versión 3.1.3 (www.r-project.org/).

Resultados

Se incluyeron un total de 132 pacientes: 32% mujeres (n = 42) y 68% hombres (n = 90), con una edad media de 66,3 años (DE: 10,4). Las neoplasias primarias tratadas fueron: 86 (65,15%) neoplasia de pulmón no microcítico; 30 (22,7%) melanoma; 12 (9,09%) neoplasia urotelial, y 4 (3%) otros tumores. Los fármacos empleados fueron: 82 (62,1%) nivolumab, 28 (21,2%) pembrolizumab, 13 (9,8%) atezolizumab, 2 (1,5%) durvalumab y 1 (0,7%) ipilimumab. Seis pacientes (4,5%) recibieron tratamiento combinado con anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (tabla 1).

Ningún paciente obtuvo respuesta completa al tratamiento, y en 30 pacientes la respuesta no fue evaluada por fallecimiento. Del resto, el 19,6% (n = 20) de los pacientes obtuvieron respuesta parcial; el 27,5% (n = 28) presentaron criterios de enfermedad estable, y en el 52,9% (n = 54) de los pacientes la enfermedad progresó a pesar del tratamiento. El 38,6% (n = 51) desarrollaron algún tipo de EAI, con afectación hepática en el 3,03% y gastrointestinal tipo colitis en el 12,9% (n = 17): 8 grado 1, 7 grado 2, 1 grado 3 y 1 grado 4. De ellos, 7 pacientes acudieron al servicio de urgencias, con una media de 1,71 visitas (1-3 visitas), de los cuales 6 requirieron hospitalización, con una estancia media de 18,8 días (rango 1-70 días). Se realizó colonoscopia en 2 pacientes que cumplían criterios de colitis grado 2, con hallazgo de proctitis moderada y pancolitis leve confirmadas histológicamente. El 47% (n = 8) requirieron esteroides vía oral (1 mg/kg/día) con buena respuesta, excepto en un paciente, que requirió cirugía por perforación intestinal, sin tratamiento posterior.

Tabla 2 Descripción de los efectos adversos inmunomediados gastrointestinales y hepáticos

Tipo de EAI	Gastrointestinal	Hepatobiliar
<i>Total, n (%)</i>	17 (12,9)	4 (3)
<i>Gravedad</i>		
Grado 1	8	Grados 1-2
Grado 2	7	
Grado 3	1	
Grado 4	1	
<i>Abordaje</i>		
Corticoides	8	Corticoides
Cirugía	1	Suspensión ICI
		Tratamiento combinado (n=6)
<i>Hepatobiliar, n (%)</i>		0 (0)
<i>Gastrointestinal, n (%)</i>		4 (66)

EAI: efecto adverso inmunomediado.

Por otra parte, en el 3,03% (n=4) se objetivaron EAI hepáticos consistentes en hepatitis de carácter leve (grado 1 y 2), con patrón hepatocelular en 3 pacientes (ratio medio 11,03, rango 7,48-18) y colestásico en uno (ratio 0,47), resueltos con la retirada del fármaco excepto en los 2 casos con hepatotoxicidad grado 2, que requirieron corticoterapia vía oral (1 mg/kg/día) por persistencia de alteración analítica. De los 6 pacientes con tratamiento combinado, 4 (66,6%) presentaron efectos adversos gastrointestinales, no describiéndose afectación hepática en ningún caso (tabla 2). Además, se observaron EAI de tipo cutáneo, endocrino, pulmonar y renal

en el 9,09% (n=12), el 9,09% (n=12), el 6% (n=8) y el 2,27% (n=3) de los pacientes, respectivamente. La incidencia de EAI no se relacionó con la edad, con el sexo ni con la respuesta al fármaco empleado. No se produjo ningún fallecimiento como consecuencia de los efectos adversos gastrointestinales ni hepáticos.

El análisis estratificado por sexo reveló que sí se identificaron resultados estadísticamente significativos en cuanto al tipo de tumor y el sexo, siendo el más prevalente entre los hombres el cáncer de pulmón; entre mujeres, igualmente prevalentes el cáncer de pulmón y el melanoma. No exis-

Tabla 3 Análisis de pacientes estratificado por sexo

	Total (n = 132)	Hombres (n = 90)	Mujeres (n = 42)	p	n
<i>Edad, años</i>	66,3 (10,4)	66,2 (8,79)	66,3 (13,3)	0,969	132
<i>Tipo tumor</i>				< 0,001	131
Melanoma	30 (22,7%)	11 (12,2%)	19 (45,2%)		
Pulmón	86 (65,15%)	67 (74,4%)	19 (45,2%)		
Urotelio	12 (9,09%)	9 (10%)	3 (7,14%)		
Otros	4 (3%)	3 (3,3%)	1 (2,38%)		
<i>Respuesta</i>				0,593	102
Parcial	20 (19,6%)	13 (19,7%)	7 (19,4%)		
Enfermedad estable	28 (27,5%)	16 (24,2%)	12 (33,3%)		
Progresión	54 (52,9%)	37 (56,1%)	17 (47,2%)		
<i>EAI gastrointestinal</i>				1,000	132
No	115 (87,1%)	78 (86,7%)	37 (88,1%)		
Sí	17 (12,9%)	12 (13,3%)	5 (11,9%)		
<i>Grado</i>				0,796	17
1	9 (52,9%)	7 (58,3%)	2 (40,0%)		
2	6 (35,3%)	4 (33,3%)	2 (40,0%)		
3	2 (11,8%)	1 (8,33%)	1 (20,0%)		
<i>EAI hepático</i>				0,306	132
No	128 (97,0%)	86 (95,6%)	42 (100%)		
Sí	4 (3,03%)	4 (4,44%)	0 (0,00%)		
<i>Grado</i>					4
1	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0		
2	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0		

EAI: efecto adverso inmunomediado.

Tabla 4 Análisis de pacientes estratificado por grupos de edad

	Grupos de edad (años)			p	n
	(26,5 a 63,4) (n = 43)	(63,4 a 70,2) (n = 44)	(70,2 a 87) (N = 44)		
Sexo				0,307	131
Hombre	27 (62,8%)	34 (77,3%)	29 (65,9%)		
Mujer	16 (37,2%)	10 (22,7%)	15 (34,1%)		
Tipo tumor				0,072	130
Melanoma	6 (14,3%)	7 (15,9%)	16 (36,4%)		
Pulmón	31 (73,8%)	33 (75,0%)	22 (50,0%)		
Urotelio	3 (7,14%)	4 (9,09%)	5 (11,4%)		
Otros	2 (4,76%)	1 (2,27%)	1 (2,27%)		
Respuesta				0,657	101
Parcial	8 (21,6%)	5 (16,7%)	7 (20,6%)		
Enfermedad estable	7 (18,9%)	10 (33,3%)	11 (32,4%)		
Progresión	22 (59,5%)	15 (50,0%)	16 (47,1%)		
EAI gastrointestinal				0,434	131
No	39 (90,7%)	36 (81,8%)	39 (88,6%)		
Sí	4 (9,30%)	8 (18,2%)	5 (11,4%)		
Grado				0,705	17
1	2 (50,0%)	5 (62,5%)	2 (40,0%)		
2	1 (25,0%)	3 (37,5%)	2 (40,0%)		
3	1 (25,0%)	0 (0,00%)	1 (20,0%)		
EAI hepático				0,126	131
No	40 (93,0%)	44 (100%)	43 (97,7%)		
Sí	3 (6,98%)	0 (0,00%)	1 (2,27%)		
Grado				1,000	4
1	1 (33,3%)	0	1 (100%)		
2	2 (66,7%)	0	0 (0,00%)		

EAI: efecto adverso inmunomediado.

tieron diferencias entre hombres y mujeres en términos de edad, tipo de respuesta a la inmunoterapia, presencia o no de toxicidad y grado de la misma (tabla 3). En el análisis estratificado por grupos de edad no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo, con la respuesta a la inmunoterapia ni con la incidencia y el grado de EAI (tabla 4).

En términos de aparición de toxicidad digestiva según el tipo de respuesta al tratamiento, el 25% (n=5) de los que obtuvieron respuesta parcial presentaron dicho evento adverso, siendo del 17,9% (n=5) en los que presentaron estabilidad de la enfermedad y del 9,26% (n=5) en los que presentaron progresión de la misma. En cuanto a toxicidad hepática, ninguno de los pacientes que presentaron respuesta parcial presentó hepatotoxicidad; sí apareció en el 7,14% de los pacientes que presentaron criterios de enfermedad estable y en el 3,7% (n=2) de los que presentaron progresión. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (tabla 5).

Discusión

En todo paciente bajo tratamiento con ICI y con síntomas gastrointestinales hay que considerar la posibilidad de toxicidad. La clínica e incluso los hallazgos radiológicos o endoscópicos pueden simular otras entidades, siendo necesario su manejo multidisciplinar y el diagnóstico diferencial

con la enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones (clostridioides, citomegalovirus, etc.)²⁶ o incluso la progresión tumoral, entre otros²⁷.

En nuestro estudio la toxicidad gastrointestinal y cutánea fueron las más frecuentemente observadas, con una incidencia de EAI similar a las descritas en otras series: 12,9% de toxicidad gastrointestinal y 3% de toxicidad hepática¹⁴⁻¹⁸. Respecto a la hepatotoxicidad, no se registró ningún caso de insuficiencia hepática grave. No se produjo ningún fallecimiento derivado del uso del ICI, identificando tan solo un caso de toxicidad gastrointestinal grado 4 en un paciente bajo tratamiento combinado. En otras series se han descrito la toxicidad pulmonar y cardíaca como las principales causas de mortalidad^{28,29}.

Según las recomendaciones vigentes de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology* [ESMO])¹², en pacientes con diarrea leve (grado 1) un manejo sintomático será suficiente, pudiendo mantener el tratamiento en la mayoría de las ocasiones. En los casos moderados-graves (grado 2-4) será necesario aplazar o interrumpir el ICI, considerando el empleo de corticoides o inmunosupresores como antiTNF si persiste la situación de gravedad a pesar de la suspensión del fármaco³⁰. También se ha descrito el empleo de vedolizumab en estos pacientes, si bien los datos disponibles son todavía escasos³¹.

Por otra parte, en casos de hepatotoxicidad se recomienda la monitorización de los niveles de transaminasas

Tabla 5 Análisis de pacientes estratificado por tipo de respuesta

	Parcial (n = 20)	Enf. estable (n = 28)	Progresión (n = 54)	p	n
<i>Sexo</i>				0,593	102
Hombre	13 (65,0%)	16 (57,1%)	37 (68,5%)		
Mujer	7 (35,0%)	12 (42,9%)	17 (31,5%)		
<i>Edad</i>	65,1 (12,2)	68,7 (9,09)	64,8 (11,5)	0,296	102
<i>Tipo tumor</i>				0,639	102
Melanoma	3 (15,0%)	9 (32,1%)	13 (24,1%)		
Pulmón	14 (70,0%)	18 (64,3%)	34 (63,0%)		
Urotelio	2 (10,0%)	1 (3,57%)	6 (11,1%)		
Otros	1 (5,00%)	0 (0,00%)	1 (1,85%)		
<i>EAI gastrointestinal</i>				0,182	102
No	15 (75,0%)	23 (82,1%)	49 (90,7%)		
Sí	5 (25,0%)	5 (17,9%)	5 (9,26%)		
<i>Grado</i>				0,650	15
1	1 (20,0%)	3 (60,0%)	3 (60,0%)		
2	3 (60,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)		
3	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0 (0,00%)		
<i>EAI hepático</i>				0,648	102
No	20 (100%)	26 (92,9%)	52 (96,3%)		
Sí	0 (0,00%)	2 (7,14%)	2 (3,70%)		
<i>Grado</i>				1,000	4
1	0	1 (50,0%)	1 (50,0%)		
2	0	1 (50,0%)	1 (50,0%)		

EAI: efecto adverso inmunomediado.

e iniciar corticoterapia o incluso inmunosupresores en casos de hepatitis grave, valorando la realización de biopsia hepática, así como el traslado del paciente a un centro de referencia si fuera preciso¹². Hay que tener en cuenta que el inicio de un tratamiento inmunosupresor en estos pacientes supone un riesgo adicional de complicaciones que habrá que vigilar de forma estrecha³².

En el caso de nuestro estudio, el manejo de los EAI se realizó acorde a las guías clínicas actualmente vigentes^{12,33}, aunque se hicieron algunas excepciones en cuanto al empleo de esteroides: en 3 de los 9 pacientes con colitis grado 1 se emplearon corticoides a dosis bajas por persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento sintomático. En todos los casos fue posible la retirada del corticoide sin empeoramiento posterior clínico ni analítico del paciente. Por otra parte, en 2 de los 6 pacientes con toxicidad gastrointestinal grado 2 se obtuvo la remisión con un manejo conservador, sin ser preciso el uso de corticoides.

En la actualidad no disponemos de factores predictores de toxicidad ni se ha establecido una clara relación entre la dosis de ICI empleada y su gravedad^{34,35}. En este sentido, en los últimos años se ha trabajado en la búsqueda de marcadores que permitan detectar o predecir el riesgo de dichos efectos adversos. La calprotectina fecal presenta una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de diarrea inflamatoria. No obstante, no es específica para la detección de colitis inmunomediada, y a pesar de que su elevación refleja inflamación intestinal, no predice el desarrollo de dicha toxicidad³⁶. En cuanto a otros marcadores, como la proteína C reactiva y la albúmina sérica, estos pueden ser de utilidad, pero debe tenerse en cuenta su baja especificidad, ya que sus valores pueden verse afectados

por otros procesos inflamatorios sistémicos. Otros estudios han valorado la utilidad de otros biomarcadores, como la interleucina-17 sérica y el recuento sanguíneo de eosinófilos en estos pacientes, identificando un incremento de sus valores en casos de toxicidad, pero sin ser claros predictores de esta^{37,38}.

Por otra parte, se han descrito las enfermedades inflamatorias o autoinmunes, así como el trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas, entre otros, como posibles factores de riesgo de desarrollo de EAI, si bien los datos publicados hasta la fecha son contradictorios, y nuestro estudio tampoco identificó un claro perfil de riesgo^{39,40}. Del mismo modo, el grado de toxicidad inmunomediada no parece ser un factor predictor de la eficacia de dichas terapias, lo cual se ha visto reproducido en el análisis que hemos llevado a cabo⁴¹. No obstante, estudios previos han descrito una mayor respuesta oncológica con algunos tratamientos combinados, así como una mayor incidencia de determinados EAI con ciertos ICI^{15,42-44}, llegando incluso a relacionar su aparición con la microbiota intestinal del paciente^{45,46}.

Conclusiones

Los EAI gastrointestinales figuran entre los más frecuentemente observados en pacientes en tratamiento con ICI. La aparición de EAI no se relacionó con la respuesta al tratamiento en nuestro estudio. El manejo multidisciplinar y un mayor conocimiento de dichos eventos podría ayudarnos a reducir su morbimortalidad, así como las interrupciones del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Collin M. Immune checkpoint inhibitors: A patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26:555-64.
2. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:459-65.
3. Scheiner B, Kirstein MM, Hucke F, Finkelmeier F, Schulze K, von Felden J, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: Efficacy and safety data from an international multicentre real-world cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1323-33.
4. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, Hutter G, George BM, McCracken MN, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature.* 2017;545:495-9.
5. Kourie HR, Tabchi S, Ghosn M. Checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancers: Expectations and reality. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3017-21.
6. Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer.* 2017;123 Suppl 11:2143-53.
7. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer.* 2015;3:39.
8. Harbour SN, Maynard CL, Zindl CL, Schoeb TR, Weaver CT. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:7061-6.
9. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer immunity cycle. *Immunity.* 2013;39:1-10.
10. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-68.
11. Gupta A, de Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: Colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:406-17.
12. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:i119-42.
13. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30:2691-7.
14. Wang DY, Ye F, Zhao S, Johnson DB. Incidence of immune checkpoint inhibitor-related colitis in solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2017;6:e1344805.
15. Tandon P, Bourassa-Blanchette S, Bishay K, Parlow S, Laurie SA, McCurdy JD. The risk of diarrhea and colitis in patients with advanced melanoma undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Immunother.* 2018;41:101-8.
16. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu L, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Ann Oncol.* 2017;28:2377-85.
17. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int.* 2018;38:976-87.
18. Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer.* 2017;141:1018-28.
19. De Malet A, Antoni G, Collins M, Soularue E, Marthey L, Vaysse T, et al. Evolution and recurrence of gastrointestinal immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2019;106:106-14.
20. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48.
21. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714-68.
22. Cancer Therapy Evaluation Program. US National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events v4.0 (CTAE). Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc.40.
23. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:806-15.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70:1222-61.
25. Persigehl T, Lennartz S, Schwartz LH. iRECIST: How to do it. *Cancer Imaging.* 2020;20:2.
26. Lankes K, Hundorfean G, Harrer T, Pommer AJ, Agaimy A, Angelovska I, et al. Anti-TNF-refractory colitis after checkpoint inhibitor therapy: Possible role of CMV-mediated immunopathogenesis. *Oncoimmunology.* 2016;5:e1128611.
27. Iranzo I, Huguet JM, Suárez P, Ferrer-Barceló L, Iranzo V, Sempere J. Endoscopic evaluation of immunotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10:392-9.
28. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:k793.
29. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kieh M, et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care.* 2017;21:89.
30. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bähr O, Eigentler TK, Grimm MO, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev.* 2017;57:36-49.
31. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kihult S, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:581-92.
32. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1490-3.
33. Collins M, Michot JM, Danlos FX, Mussini C, Soularue E, Mateus C, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann Oncol.* 2017;28:2860-5.
34. Gu L, Khadaroo PA, Su H, Kon L, Chen L, Wang X, et al. The safety and tolerability of combined immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4): A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19:559.
35. Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipili-

- mumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun.* 2010;10:11.
36. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *WJ Clin Cases.* 2019;7:405–18.
 37. Callahan MK, Yang A, Tandon S, Xu Y, Subudhi SK, Roman RA. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis. *J Clin Oncol.* 2011;29:2505.
 38. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D, Mangana J, Michielin O, Hoeller C, et al. Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2014;32:9096.
 39. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer.* 2017;123:1904–11.
 40. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Gut.* 2018;67:2056–67.
 41. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015;33:3193–8.
 42. Iwama S, de Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014;6:230ra45.
 43. Pernot S, Ramtohul T, Taieb J. Checkpoint inhibitors and gastrointestinal immune-related adverse events. *Curr Opin Oncol.* 2016;28:264–8.
 44. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13:473–86.
 45. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun.* 2016;7:10391.
 46. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017;28:1368–79.