

# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



## Carcinoma hepatocelular

### Efectos adversos de la inmunoterapia Aspectos prácticos

---

*Del algoritmo a la consulta*

 @DigestivoHRyC

 @Guerrero\_A\_

**Antonio Guerrero**

Madrid, Marzo de 2023

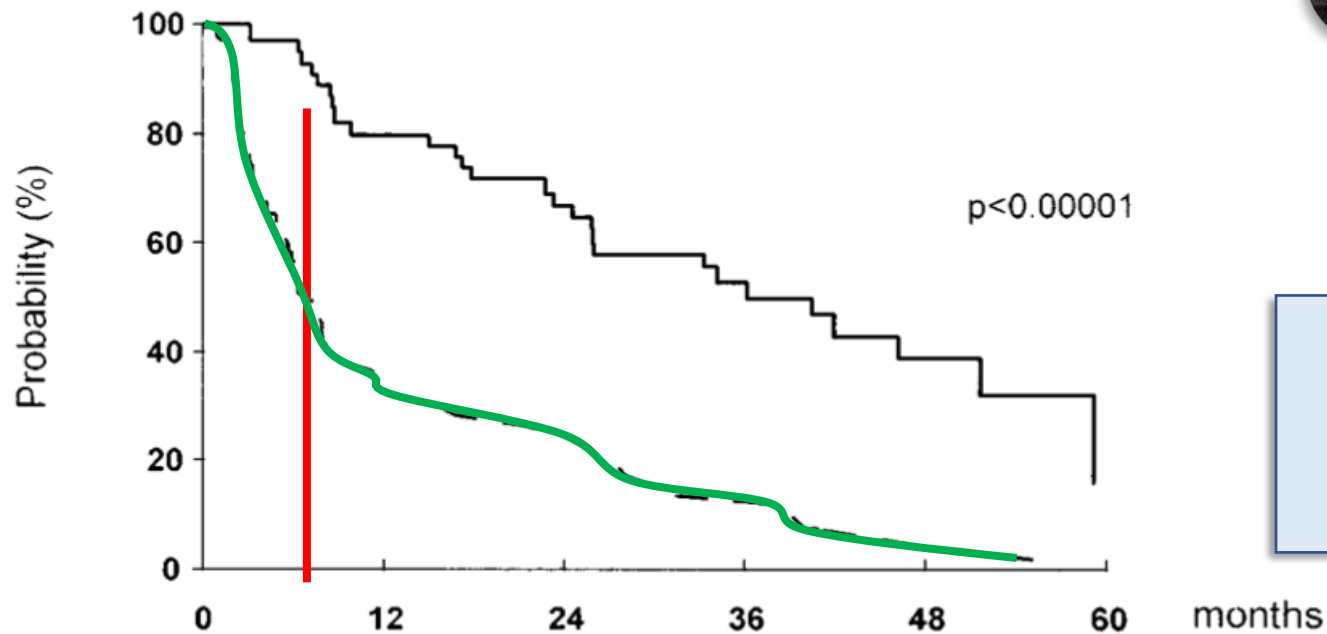


**Servicio de Gastroenterología y Hepatología**  
**Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)**





*Concepto tradicional de enfermedad terminal*

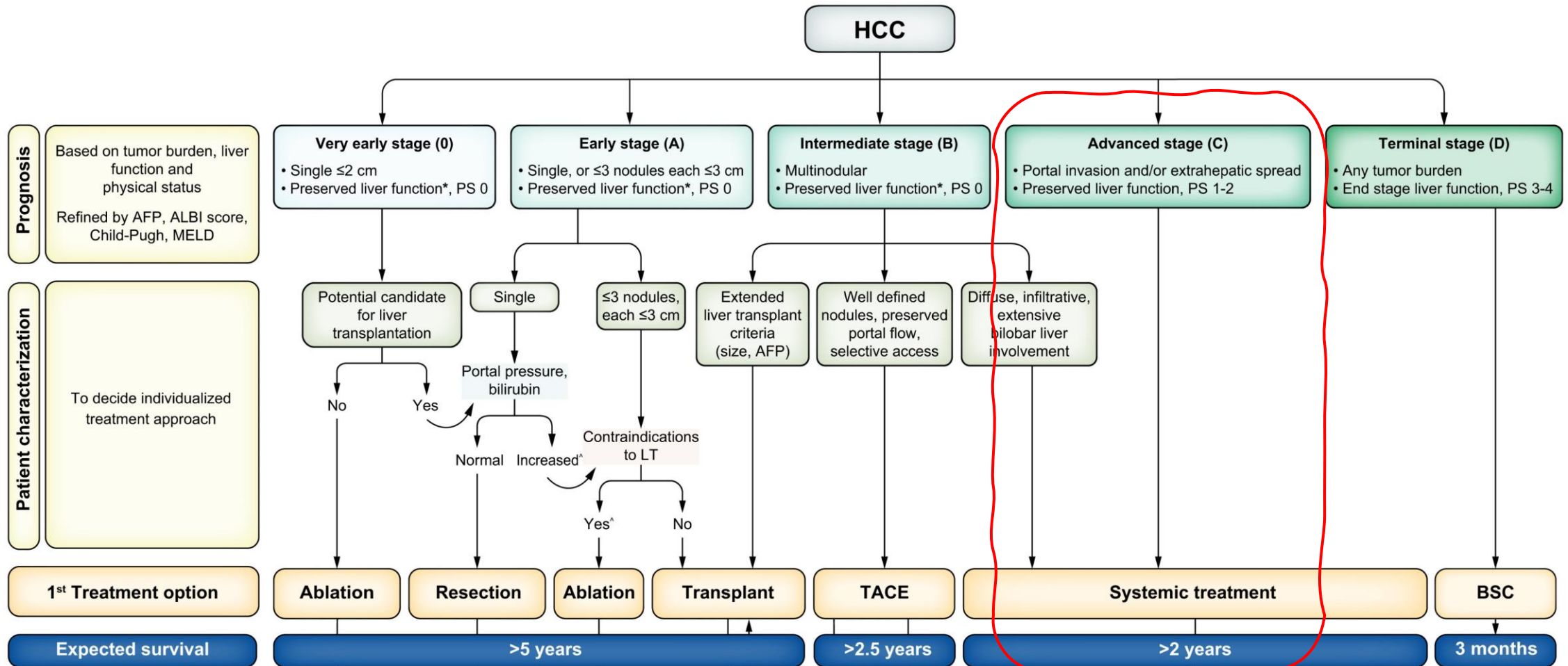


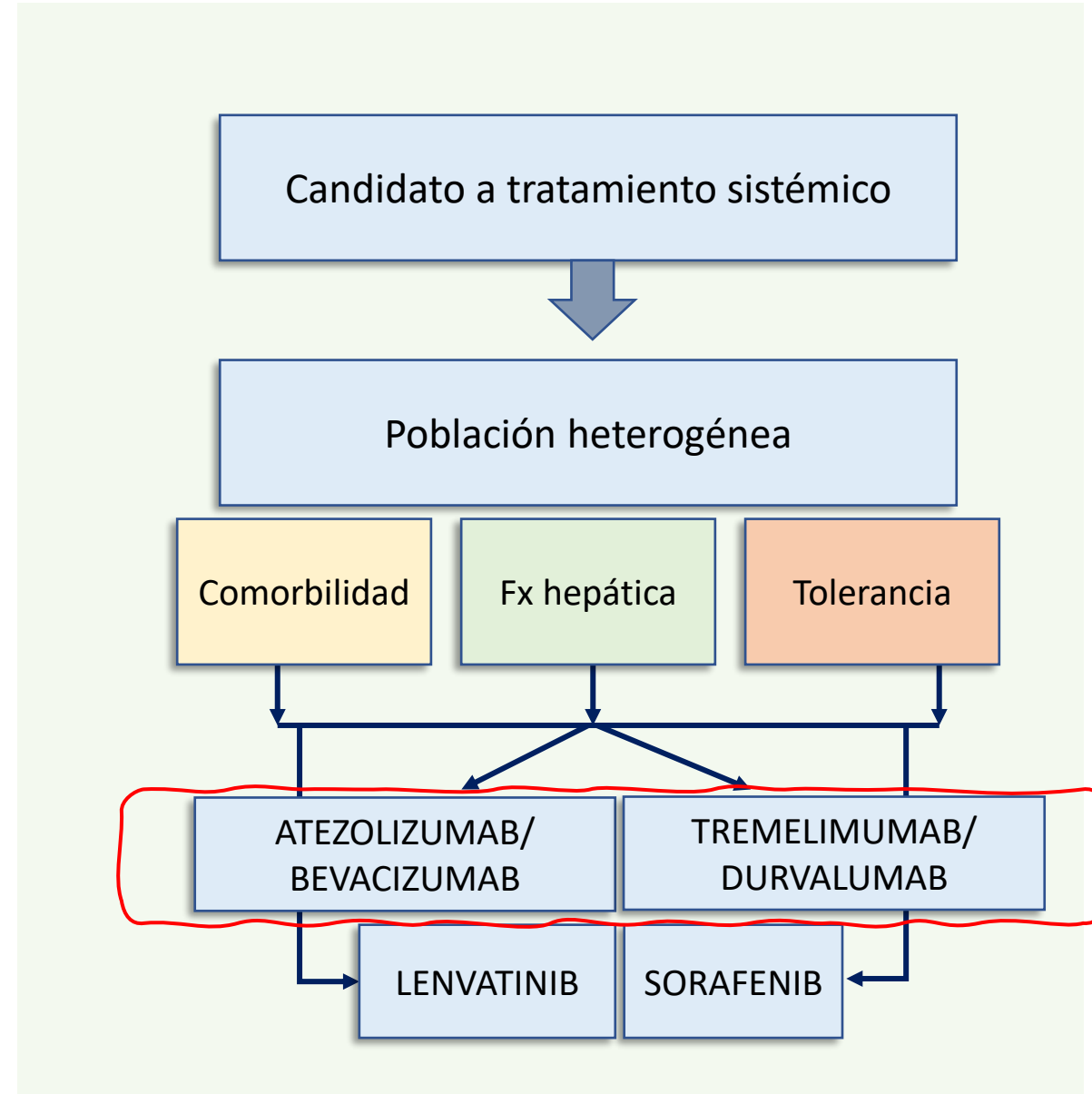
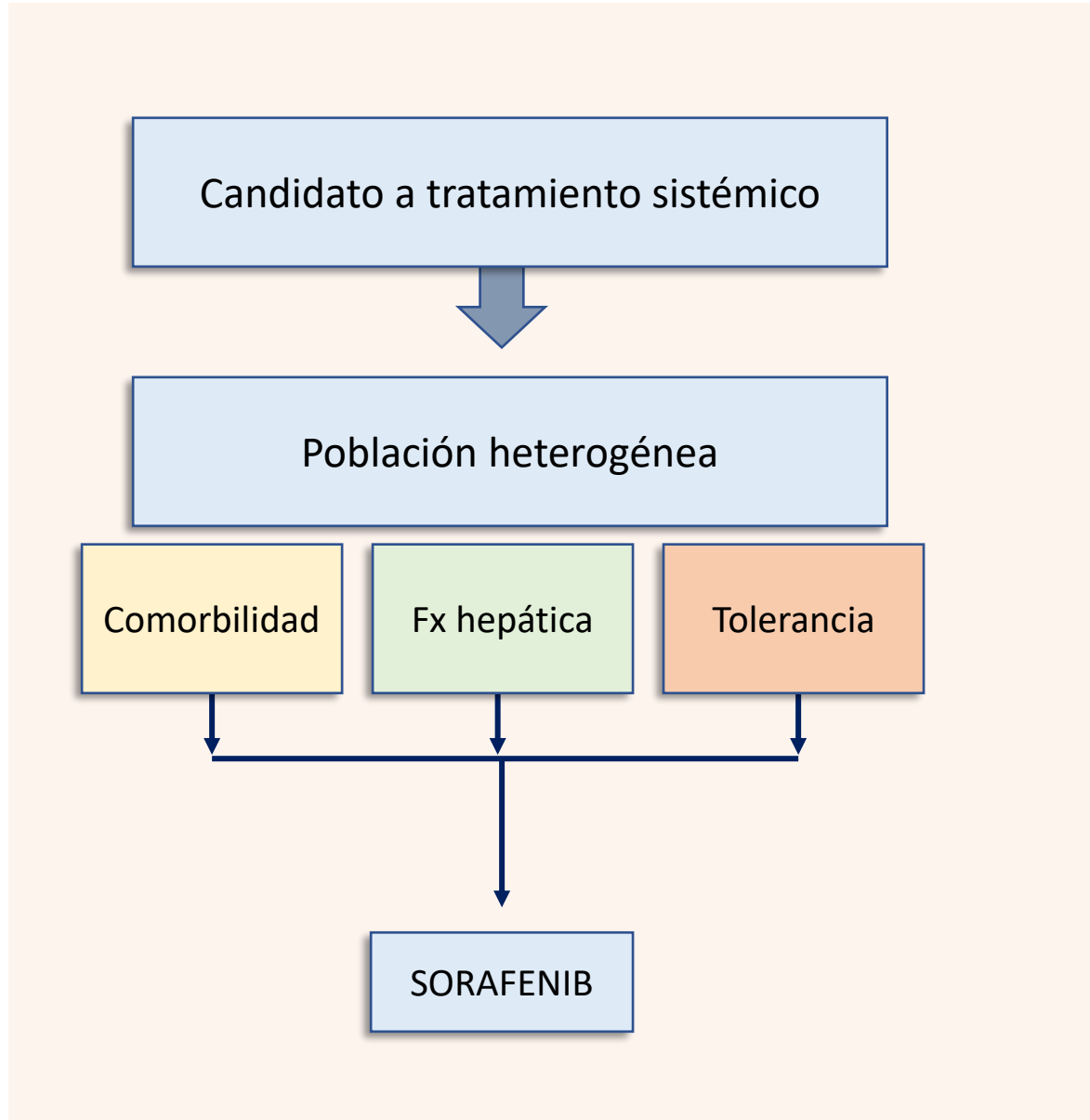
Historia natural HCC avanzado  
Supervivencia media:  
5.7 meses

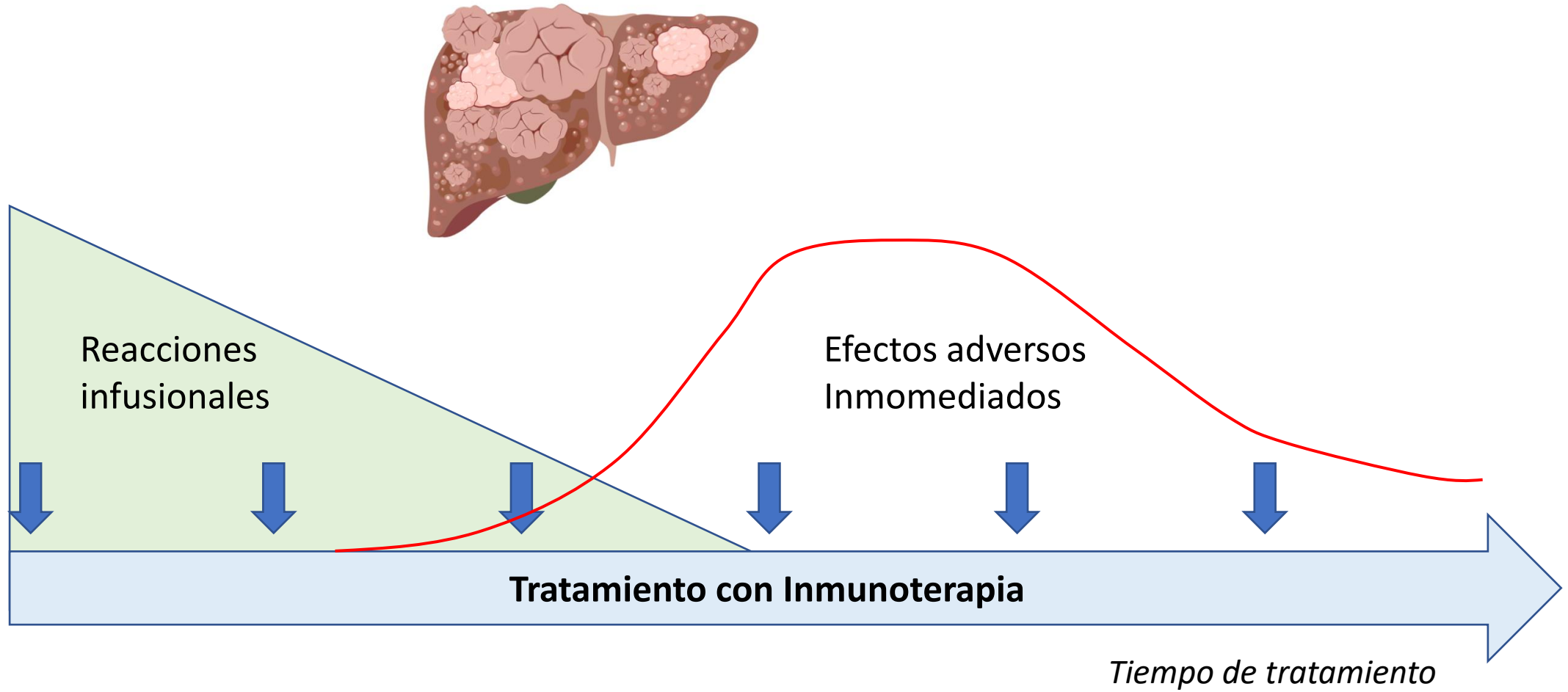
Patients at risk

|    |    |    |    |   |         |
|----|----|----|----|---|---------|
| 48 | 37 | 30 | 16 | 7 | Stage 0 |
| 54 | 17 | 9  | 2  | - | Stage 1 |

# Hepatocarcinoma avanzado. Cambio de paradigma

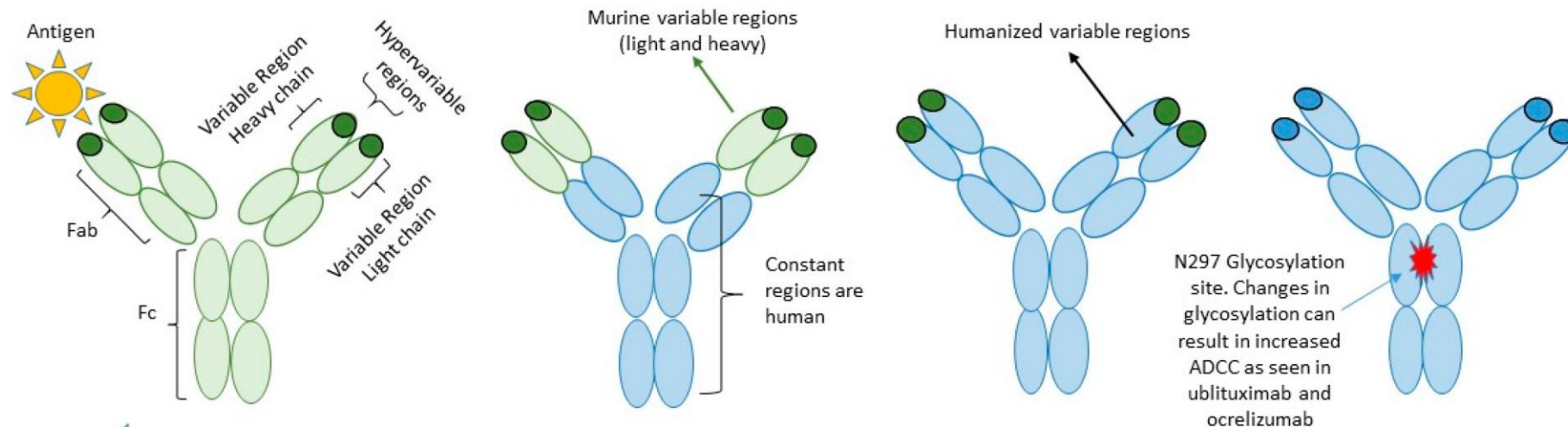






ATEZOLIZUMAB / BEVACIZUMAB

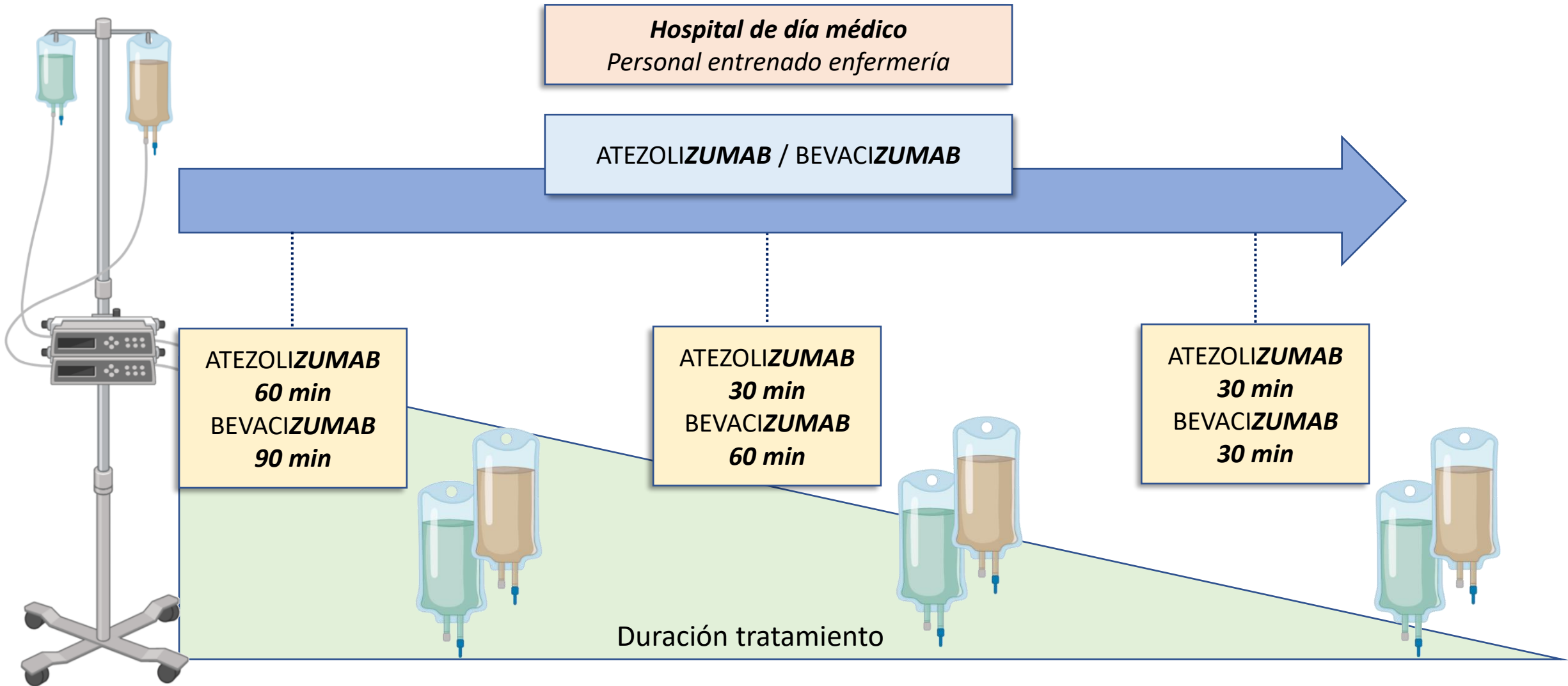
TREMELIMUMAB / DURVALUMAB



Immunogenicity



# Inmunoterapia. Reacciones infusionales





## ATEZOLIZUMAB / BEVACIZUMAB

### Primeras infusiones:

Atezolizumab: 2%

Bevacizumab: 5%

Globalmente IMBRAVE150: 10% (any grade), 2,4% (severe)



### LEVES

Sudoración

Náuseas

Dolor abdominal/dorsal

TA, FC en rango de normalidad

Saturación O2 normal

No angioedema

STOP infusión

SSF + Polaramine iv

Reiniciar infusión tiempo x2

### GRAVES

Exantema

Hipotensión arterial

Taquicardia

Disnea

Angioedema

STOP infusión

SSF + Corticoides iv

Suspensión hasta valoración por

Alergología

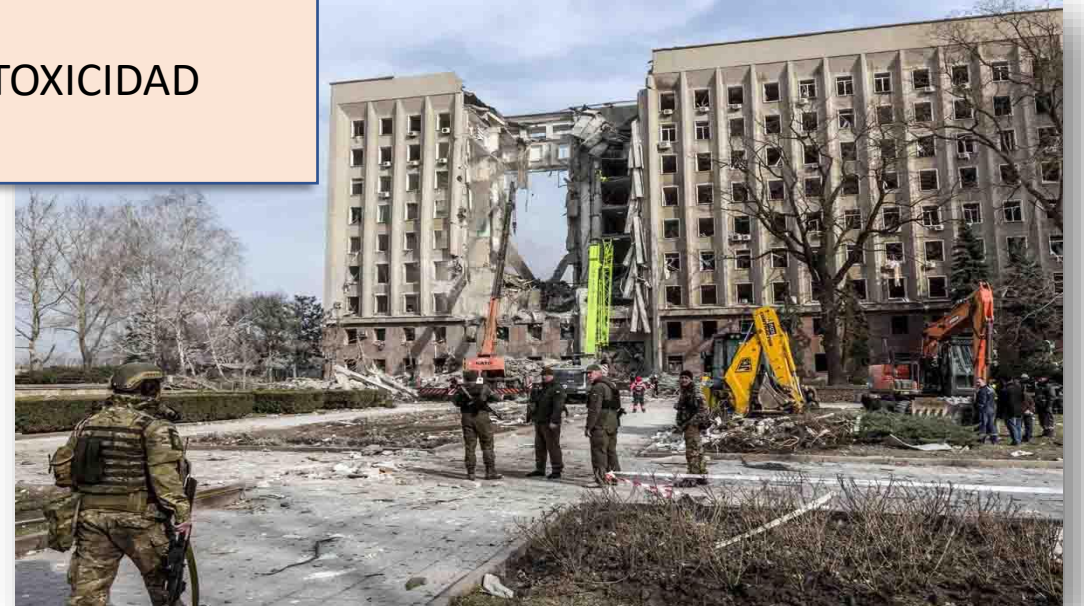
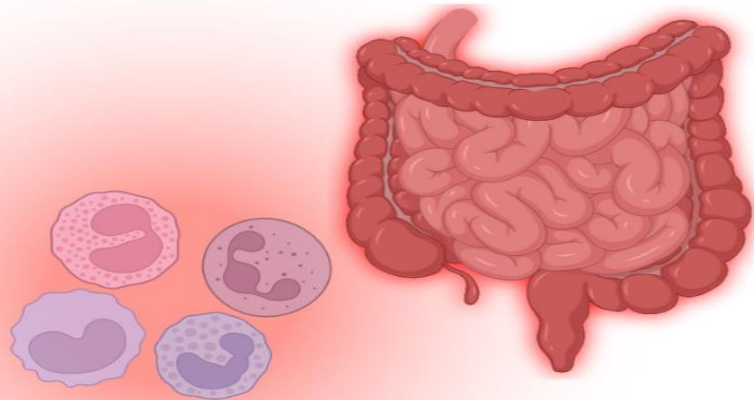
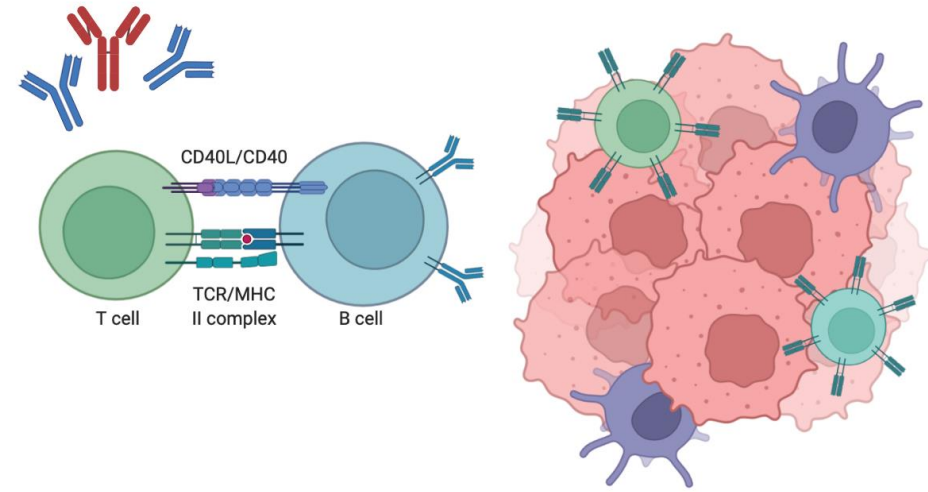




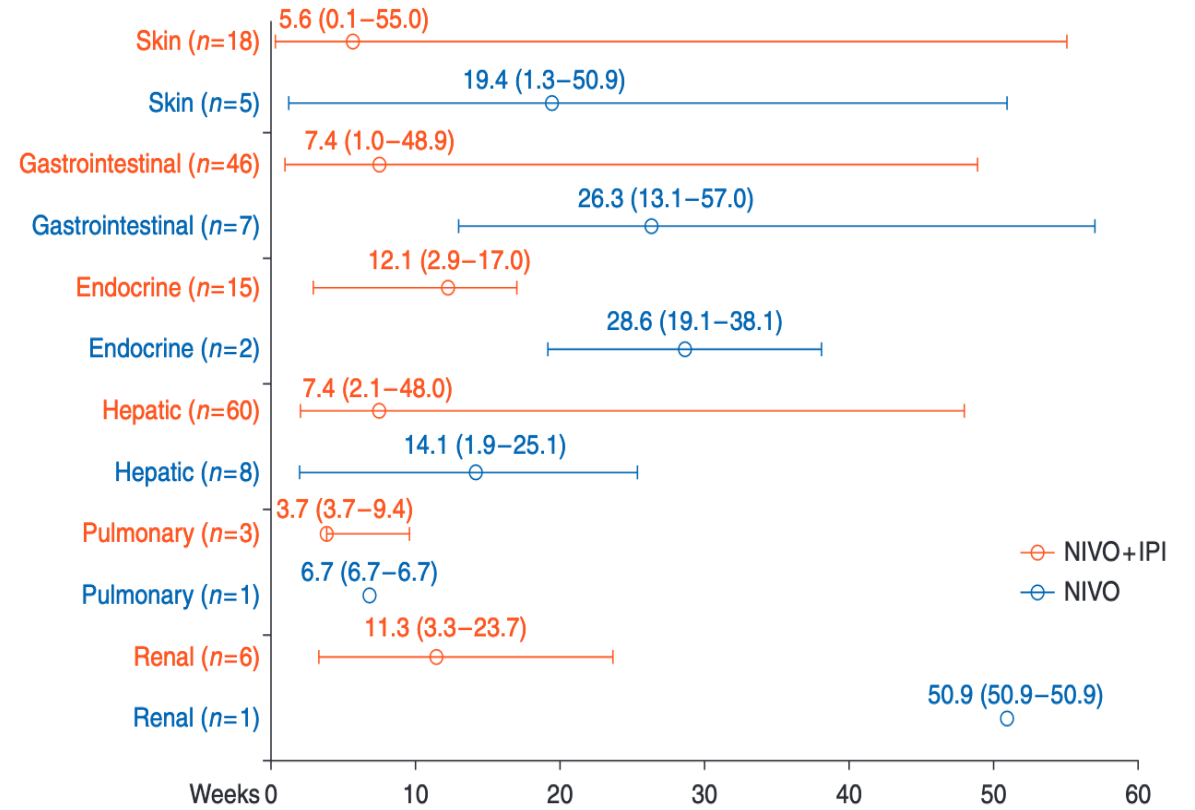
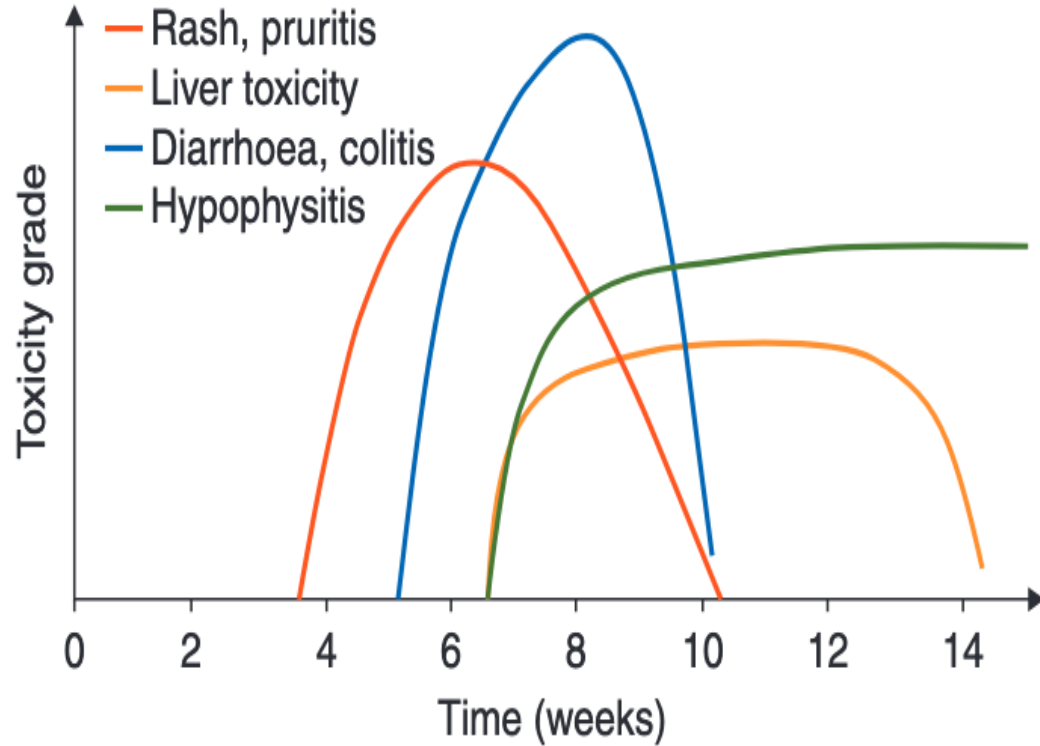
OBJETIVO

VS

TOXICIDAD



# Toxicidad de inmunoterapia. ¿cuándo?



Circles represent medians; bars signify ranges

Combination ipilimumab + nivolumab: —○—

Single agent nivolumab: —○—

# Toxicidad de inmunoterapia. ¿dónde?

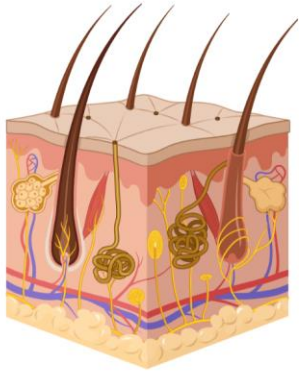
|                                    | IMbrave 150 <sup>[15]</sup>                     | CheckMate 040 <sup>[68]</sup>                 | CheckMate 040 <sup>[80]</sup>               |  |  | KEYNOTE 224 <sup>[71]</sup> | KEYNOTE-240 <sup>[72]</sup> | NCT02519348 <sup>[75]</sup> |
|------------------------------------|---|---|---|--|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                    | Atezolizumab + bevacizumab                      | Nivolumab                                     | Nivolumab + ipilimumab                      |  |  | Pembrolizumab               | Pembrolizumab               | Durvalumab + tremelimumab   |
|                                    | Phase 3   | Phase 1/2                                     | Phase 1/2                                   |  |  | Phase 2                     | Phase 3                     | Phase 1/2                   |
| No. of patients (intervention arm) | 329   | 48  | 49  | 49                                       | 48                                     | 104                         | 279                         | 74                          |
| Dosing                             | 1200 mg atezolizumab + 15 mg/kg bevacizumab q3w | All doses tested in the dose-escalation phase | arm A <sup>a</sup>                          | arm B <sup>b</sup>                       | arm C <sup>c</sup>                     | 200 mg pembrolizumab q3w    | 200 mg pembrolizumab q3w    | T300 + D <sup>g</sup>       |
| <i>n</i> (%)                       |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Skin                               |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| rash                               |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 64 (19.5)                                       | 15 (31)                                       | 17 (35) <sup>d,o,f</sup>                    | 14 (29) <sup>a</sup> /1 (2) <sup>c</sup> | 8 (17) <sup>a</sup> /0 <sup>c</sup>    | 10 (10) <sup>i</sup>        | 32 (11.5)                   | 3 (4.1)                     |
| Grade ≥ 3                          | 2 (0.6)   | 0   | 3 (6) <sup>d,o,f</sup>                      | 2 (4) <sup>d</sup> /1 (2) <sup>c</sup>   | 0 <sup>d,o,f</sup>                     | 0 <sup>i</sup>              | 2 (0.7)                     | 1 (1.4)                     |
| Pruritus                           |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 43 (13.1) <sup>i</sup>                          | 13 (27)                                       | 22 (45) <sup>i</sup>                        | 16 (33) <sup>i</sup>                     | 14 (29) <sup>i</sup>                   | 12 (12) <sup>i</sup>        | 51 (18.3)                   | 0                           |
| Grade ≥ 3                          | 0 <sup>i</sup>                                  | 0   | 2 (4) <sup>i</sup>                          | 0 <sup>i</sup>                           | 0 <sup>i</sup>                         | 0 <sup>i</sup>              | 1 (0.4)                     | 0                           |
| GI tract                           |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Colitis                            |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 6 (1.8)   | N/A   | 5 (10) <sup>d,e</sup> /2 (4) <sup>b,c</sup> | 1 (2) <sup>d,e</sup> /0 <sup>e,f</sup>   | 1 (2) <sup>e</sup> /0 <sup>e,f</sup>   | 2 (2) <sup>k</sup>          | 4 (1.4) <sup>l</sup>        | 3 (4.1)                     |
| Grade ≥ 3                          | 2 (0.6)   | N/A   | 3 (6) <sup>d,e</sup> /2 (4) <sup>e,f</sup>  | 1 (2) <sup>d,e</sup> /0 <sup>e,f</sup>   | 1 (2) <sup>d,e</sup> /0 <sup>b,c</sup> | 0                           | 2 (0.7) <sup>l</sup>        | 2 (2.7)                     |
| Diarrhea                           |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 34 (10.3) <sup>i</sup>                          | 15 (31)                                       |   |  |  | 11 (11) <sup>i</sup>        | 48 (17.2)                   | 5 (6.8)                     |
| Grade ≥ 3                          | 1 (0.3) <sup>i</sup>                            | 1 (2)   |   |  |  | 0 <sup>i</sup>              | 4 (1.4)                     | 0                           |
| Liver                              |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Hepatitis                          |   |   |   |  |  |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 43 (13.1) <sup>j</sup>                          | 2 (4)   | 10 (20) <sup>d</sup> /3 (6) <sup>f</sup>    | 6 (12) <sup>d</sup> /2 (4) <sup>c</sup>  | 3 (6) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>     | 3 (3)                       | 5 (1.8)                     | 0                           |
| Grade ≥ 3                          | 23 (7.0) <sup>j</sup>                           | 2 (4)   | 10 (20) <sup>d</sup> /2 (4) <sup>c</sup>    | 5 (10) <sup>d</sup> /2 (4) <sup>f</sup>  | 3 (6) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>     | 3 (3)                       | 4 (1.4)                     | 0                           |

# Toxicidad de inmunoterapia. ¿dónde?

|                                    | IMbrave 150 <sup>[15]</sup>                     | CheckMate 040 <sup>[68]</sup>                 | CheckMate 040 <sup>[80]</sup>           |                                     |   | KEYNOTE 224 <sup>[71]</sup> | KEYNOTE-240 <sup>[72]</sup> | NCT02519348 <sup>[75]</sup> |
|------------------------------------|---|---|---|-------------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                    | Atezolizumab + bevacizumab                      | Nivolumab                                     | Nivolumab + ipilimumab                  |                                     |   | Pembrolizumab               | Pembrolizumab               | Durvalumab + tremelimumab   |
|                                    | Phase 3   | Phase 1/2                                     | Phase 1/2                               |                                     |   | Phase 2                     | Phase 3                     | Phase 1/2                   |
| No. of patients (intervention arm) | 329   | 48  | 49                                      | 49                                  | 48                                      | 104                         | 279                         | 74                          |
| Dosing                             | 1200 mg atezolizumab + 15 mg/kg bevacizumab q3w | All doses tested in the dose-escalation phase | arm A <sup>a</sup>                      | arm B <sup>b</sup>                  | arm C <sup>c</sup>                      | 200 mg pembrolizumab q3w    | 200 mg pembrolizumab q3w    | T300 + D <sup>g</sup>       |
| <i>n</i> (%)                       |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| <b>Endocrine organs</b>            |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| <b>Adrenal insufficiency</b>       |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 1 (0.3)   | 1 (2)   | 9 (18) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>     | 3 (6) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>  | 3 (6) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 3 (3)                       | 2 (0.7)                     | N/A                         |
| Grade ≥ 3                          | 0   | 1 (2)   | 2 (4) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | 2 (2)                       | 0 (0)                       | N/A                         |
| <b>Hypothyroidism</b>              |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 36 (10.9)                                       | 2 (4)   | 10 (20) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>    | 5 (10) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup> | 6 (13) <sup>d</sup> /1 (2) <sup>f</sup> | 8 (8)                       | 14 (5.0)                    | 4 (5.4)                     |
| Grade ≥ 3                          | 0   | 0   | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | 0                           | 1 (0.4)                     | 0                           |
| <b>Hyperthyroidism</b>             |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 15 (4.6)  | N/A   | 5 (10) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>     | 4 (8) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>  | 3 (6) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 1 (1)                       | 9 (3.2)                     | 3 (4.1)                     |
| Grade ≥ 3                          | 1 (0.3)   | N/A   | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | 0                           | 0 (0)                       | 0                           |
| <b>Hypophysitis</b>                |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| Any grade                          | N/A   | N/A   | 2 (4) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 1 (2) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>  | 1 (2) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | N/A                         | 2 (0.7)                     | 0                           |
| Grade ≥ 3                          | N/A   | N/A   | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | 1 (2) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>  | 1 (2) <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | N/A                         | 1 (0.4)                     | 0                           |
| <b>Lung</b>                        |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| <b>Pneumonitis</b>                 |   |   |   |                                     |   |                             |                             |                             |
| Any grade                          | 4 (1.2)   | 0   | 5 (10) <sup>d</sup> /3 (6) <sup>f</sup> | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | N/A                         | 10 (3.6)                    | 1 (1.4)                     |
| Grade ≥ 3                          | 0   | 0   | 3 (6) <sup>d</sup> /2 (4) <sup>d</sup>  | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>      | 0 <sup>d</sup> /0 <sup>f</sup>          | N/A                         | 4 (1.4)                     | 1 (1.4)                     |



## PIEL



95% formas leves  
(grado 1/2)

### **Rash:**

10-20% monoterapia  
30% combinación

### **Prurito:**

15-30% monoterapia  
30-45% combinación

## COLON



95% formas leves  
(grado 1/2)

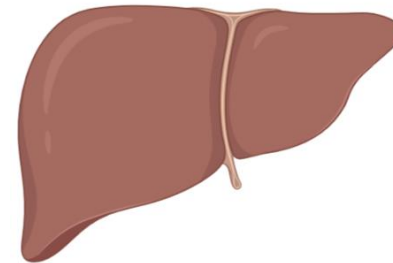
### **Colitis (diarrea inflamatoria):**

1.5-2% monoterapia  
4-10% combinación

### **Diarrea:**

10-20% monoterapia  
30% combinación

## HÍGADO



80% formas leves  
(grado 1/2)

### **Hepatitis:**

2-13% monoterapia  
10-20% combinación

## TIROIDES

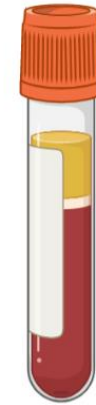
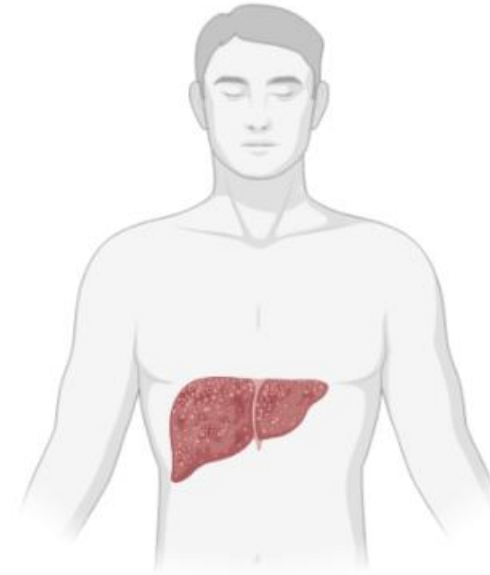
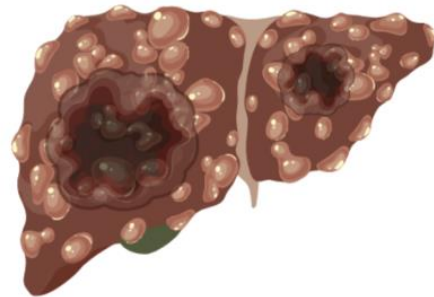
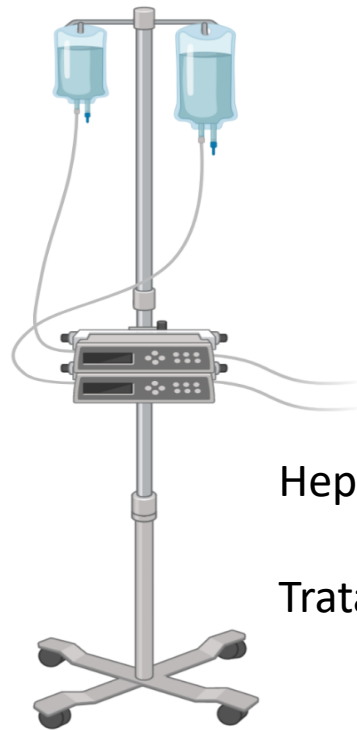


100% formas leves  
(grado 1/2)

### **Hipotiroidismo:**

5-10% monoterapia  
10-20% combinación

Paciente 63 años  
Cirrosis VHC en RVS tras tratamiento con AAD en 2016.  
Child A6.  
Endoscopia 2022: no varices esofágicas. Gastropatía HTPortal



Hepatocarcinoma avanzado BCLC C por afectación portal

Tratamiento con atezolizumab-bevacizumab en 1L desde Abril 2022

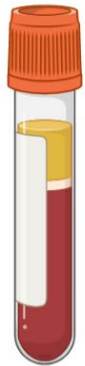
- ✓ Crea: 0,8
- ✓ Alb: 3, bilirrubina total: 1,8
- ✓ AST/ALT: 25/23
- ✓ AFP: 12.000
- ✓ Hb: 11
- ✓ plaquetas: 150.000
- ✓ leucocitos: 1200

Acude a consulta para valoración previa a administración de tratamiento:

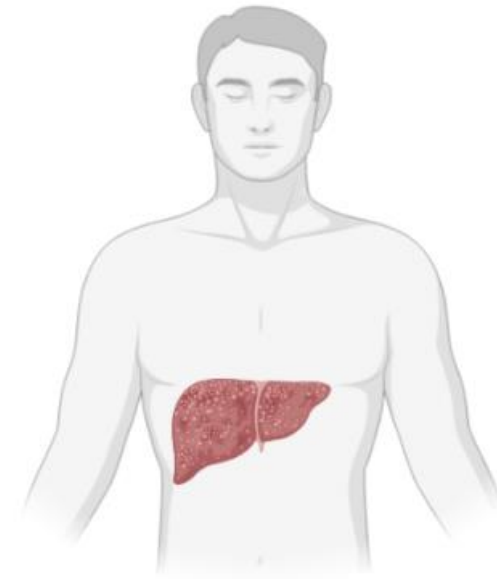
**Astenia** progresiva desde hace 4 semanas. En la última semana afectación de su funcionalidad.  
Actividad cama-sillón.

Ligero **edema** periférico de reciente aparición.

No cambios en la medicación.



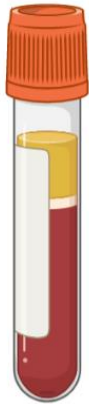
- ✓ Crea: 0,8
- ✓ Alb: 3, bilirrubina total: 1,9
- ✓ AST/ALT: 35/43
- ✓ AFP: 5.000 (-50%)
- ✓ Hb: 11
- ✓ plaquetas: 140.000
- ✓ leucocitos: 1200



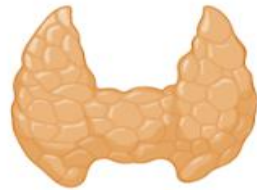


Y ahora ¿Qué?

- a) Cirrosis, hepatocarcinoma avanzado... Raro sería que no estuviera cansado! A seguir con el tratamiento venga.
- b) Edema, deterioro funcional, astenia... Esto huele a progresión sintomática.
- c) No tengo ni idea de qué le pasa pero suspendo el tratamiento por si acaso!
- d) Veamos... esto es una charla de toxicidad por inmunoterapia no? Vamos a estudiarlo un poco!



Crea: 0,9  
Alb: 3, bilirrubina total: 1,8  
AST/ALT: 25/23  
**TSH: 20, T4: 0,05, T3: 0,03**



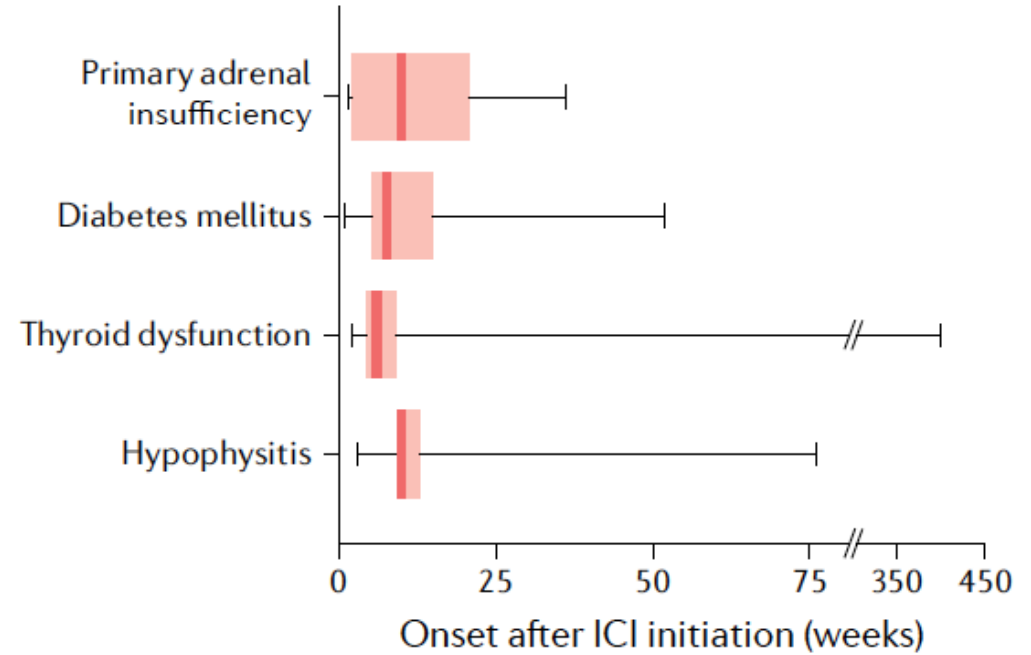
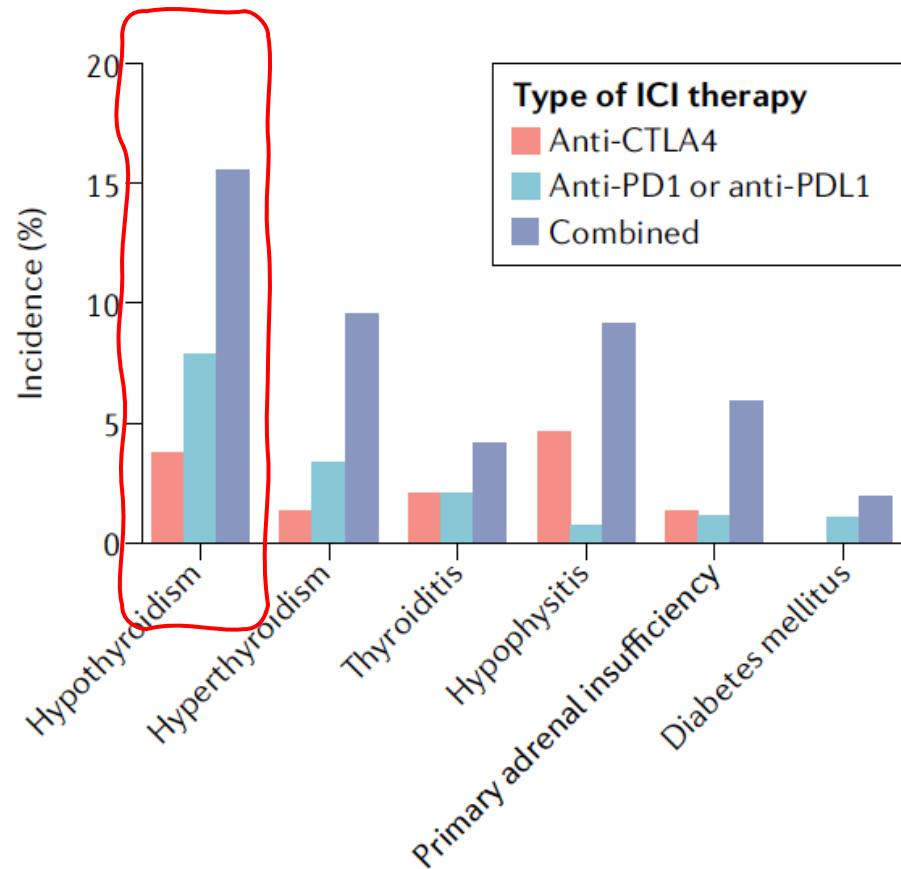
Hipotiroidismo 1º



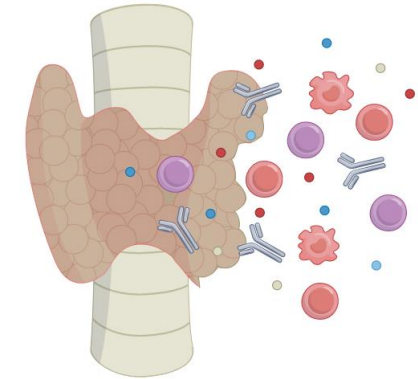
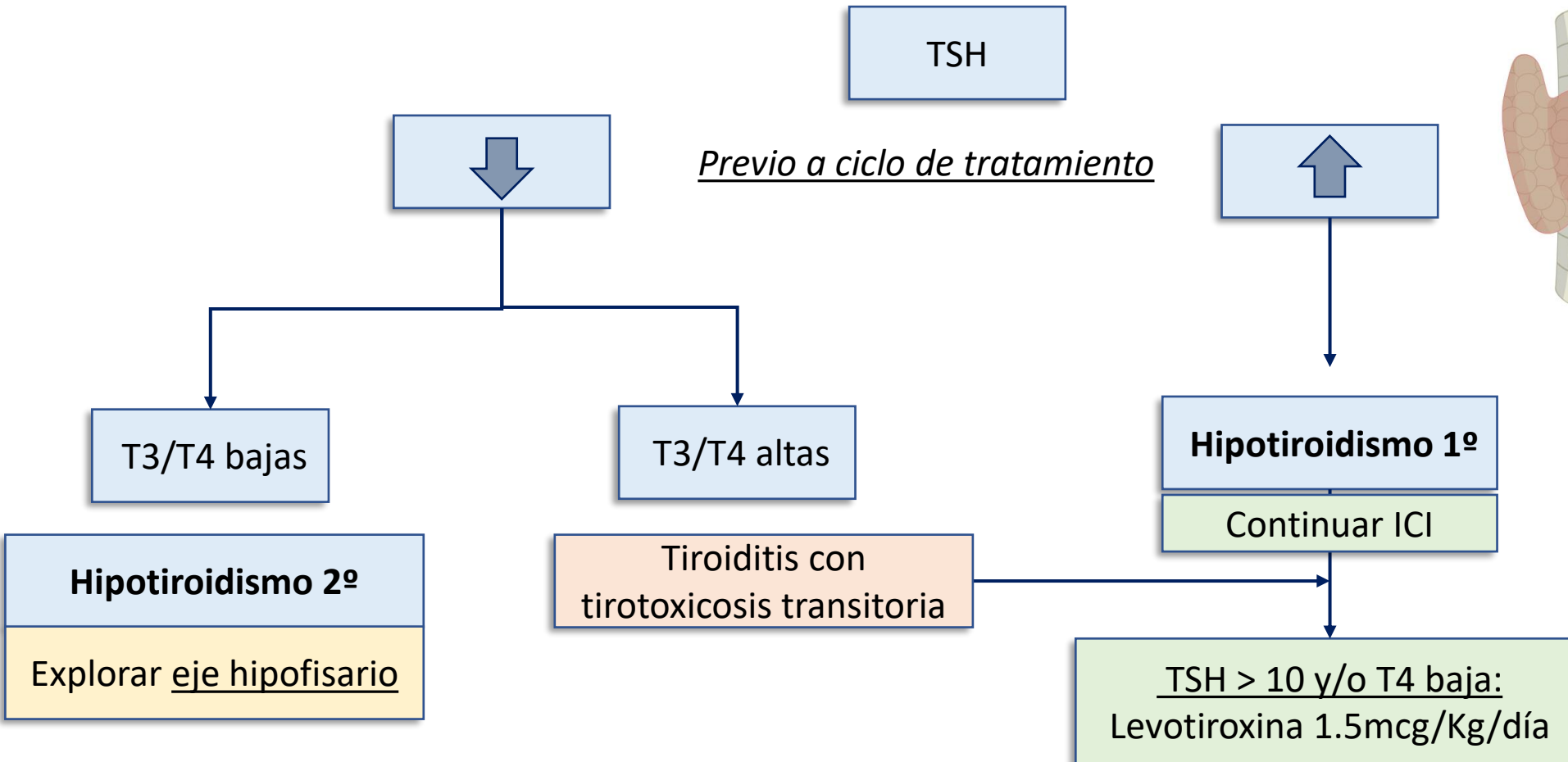
Crea: 0,9  
Alb: 3, bilirrubina total: 1,8  
AST/ALT: 25/23  
**TSH: 5, T4: 1,5, T3: 2,3**



Hipotiroidismo como afectación más frecuente  
Aparición “precoz” habitualmente <6 meses de inicio de tratamiento



Hipotiroidismo 95%  
10% monoterapia PD1-PDL1 // 20% PD1-CTLA4  
Hipotiroidismo por tiroiditis destructiva (50% tiroiditis con tirotoxicosis previa)

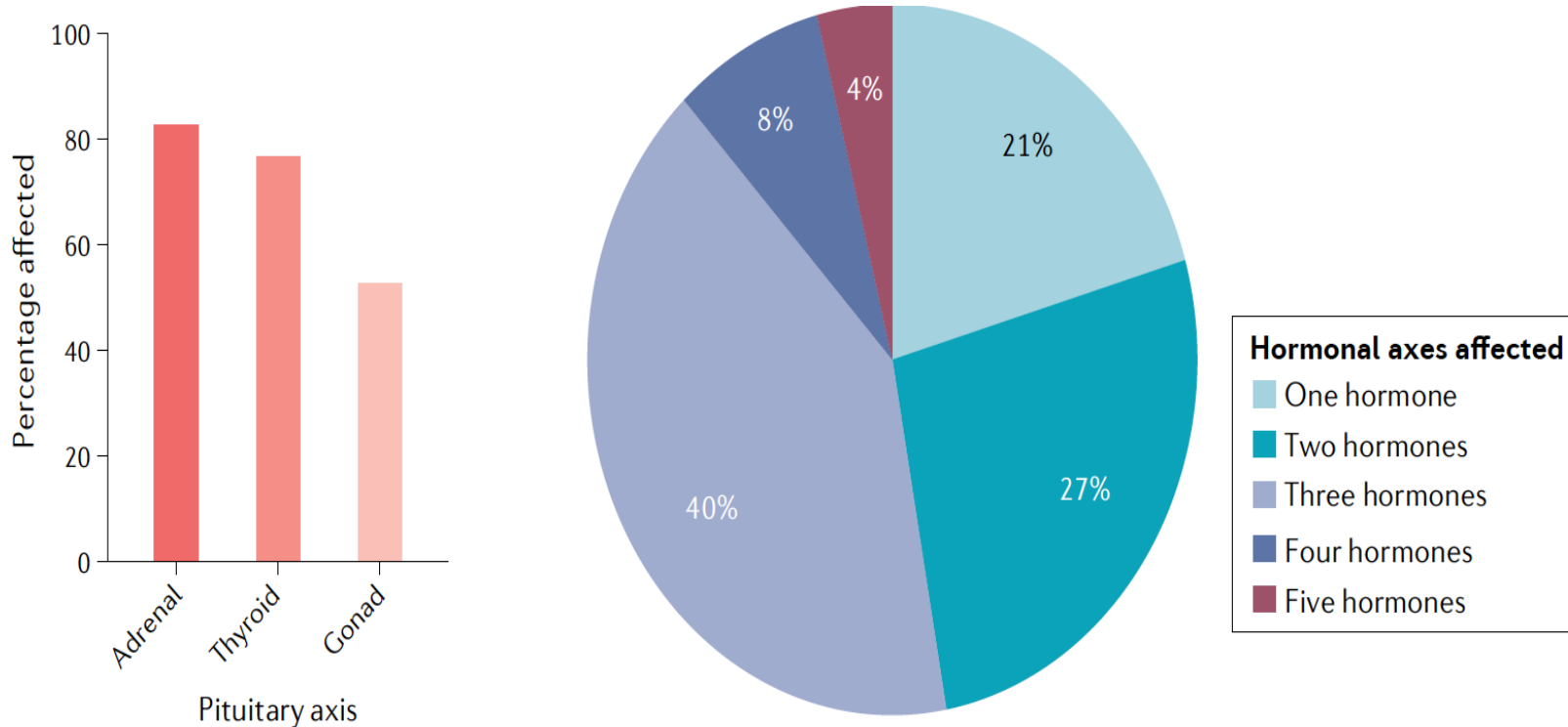


## Hipofisitis

0.5-1% monoterapia PD1– PDL1 // 5%-10 PD1-CTLA4 (*ipilimumab*)

Síntomas ocupación: cefalea, diplopía

Síntomas déficit hormonales: hipotiroidismo / insuficiencia adrenal (astenia, hipotensión, alteraciones iónicas)



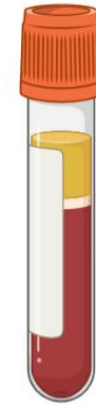
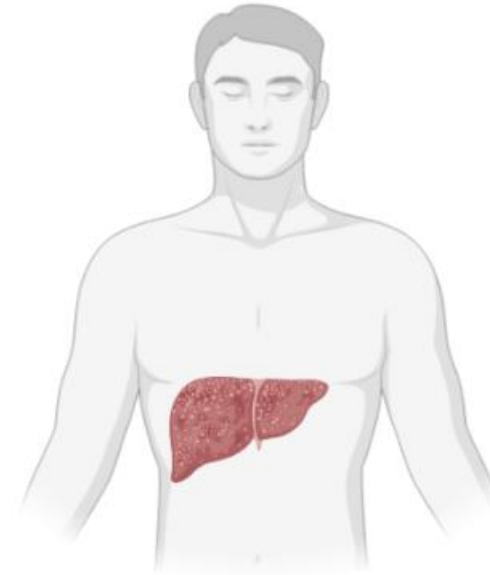
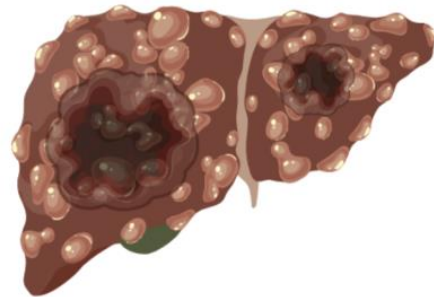
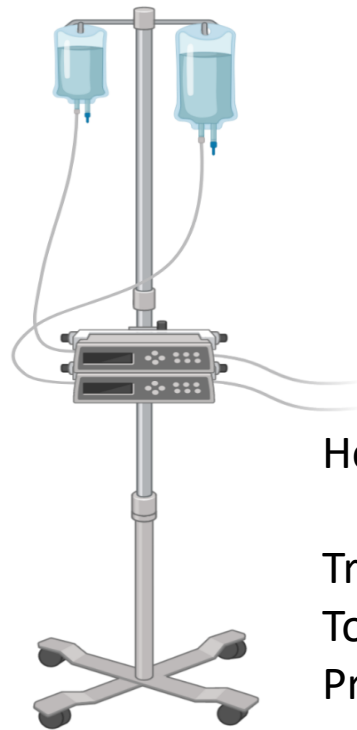
### ***TSH monitorización***

Explorar el eje:

Cortisol basal + estimulado+ ACTH  
FSH /LH

- ✓ Derivación a Endocrinología para tratamiento
- ✓ Solicitar RM hipófisis

Paciente 73 años  
Cirrosis VHC no tratado  
Child A6.



Hepatocarcinoma intermedio BCLC B no candidato a TACE

Tratamiento con Sorafenib en 1L desde Febero 2015

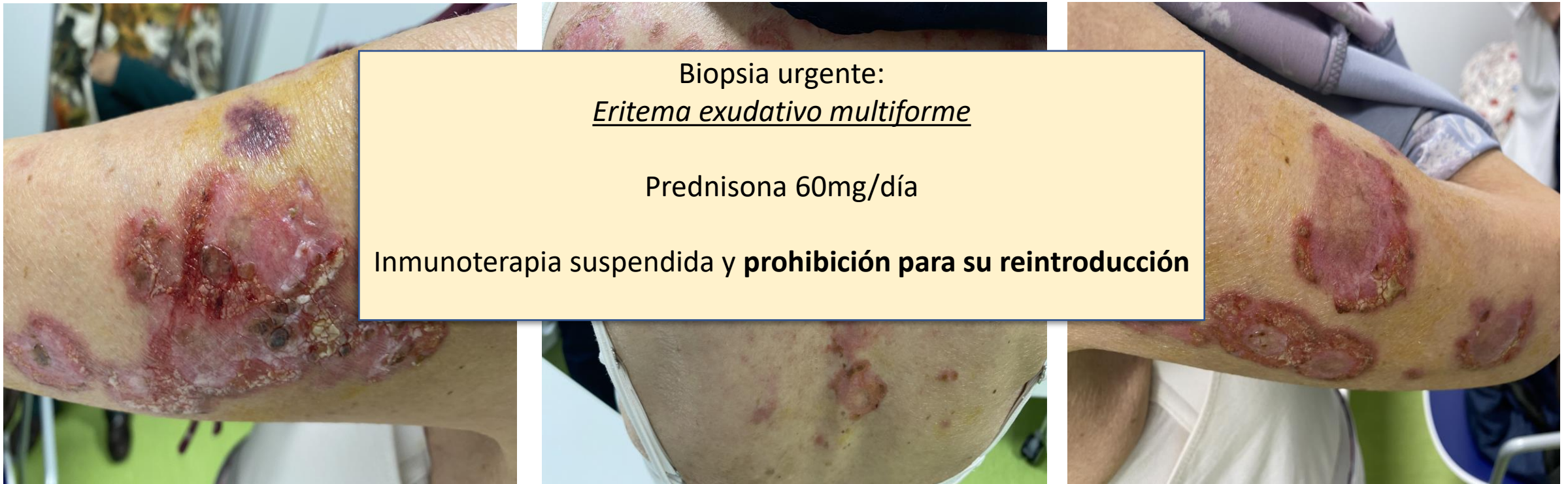
Toxicidad cutánea (sd palmo-plantar) grado 2-3

Progresión 2021: inicio 2L con nivolumab

- ✓ Crea: 0,8
- ✓ Alb: 3, bilirrubina total: 1,8
- ✓ AST/ALT: 25/23
- ✓ AFP: 12.000
- ✓ Hb: 11
- ✓ plaquetas: 150.000
- ✓ leucocitos: 1200

Acude a consulta para valoración previa a administración de tratamiento:

Lesiones eritematosas en brazos, piernas y espalda. Despegamiento de algunas de las lesiones.  
Palmas y plantas respetadas.





## Diagnostico diferencial

### Toxicidad cutánea ITKs

Aparición **precoz**: 2-3 semanas  
Afectación **palmo-plantar**  
Resolución **precoz**: días



### Toxicidad cutánea inmunoterapia

Aparición más **tardía**: semanas-meses  
No afectación palmo-plantar  
Resolución **lenta**: semanas



Toxicidad inmunomediada más frecuente

30-50% cualquier grado

Primeras 6-8 semanas

Prurito

**Casi 100% grado 1-2**

Continuar inmunoterapia

Antihistamínicos orales

Loratadina 1mg 1/noche

Bilastina 10-20mg/noche

Exantema/Rash

Valorar extensión corporal:

**Grado 1-2: < 30%**

Continuar inmunoterapia

Corticoides tópicos

**Grado 3: > 30%**

Derivar a Onco-dermatología

Valorar suspensión de inmunoterapia

Biopsia cutánea

Corticoides sistémicos 0,5-1mg/kg

Reacciones graves (grado 4)  
Eritema multiforme/SSJ/DRESS

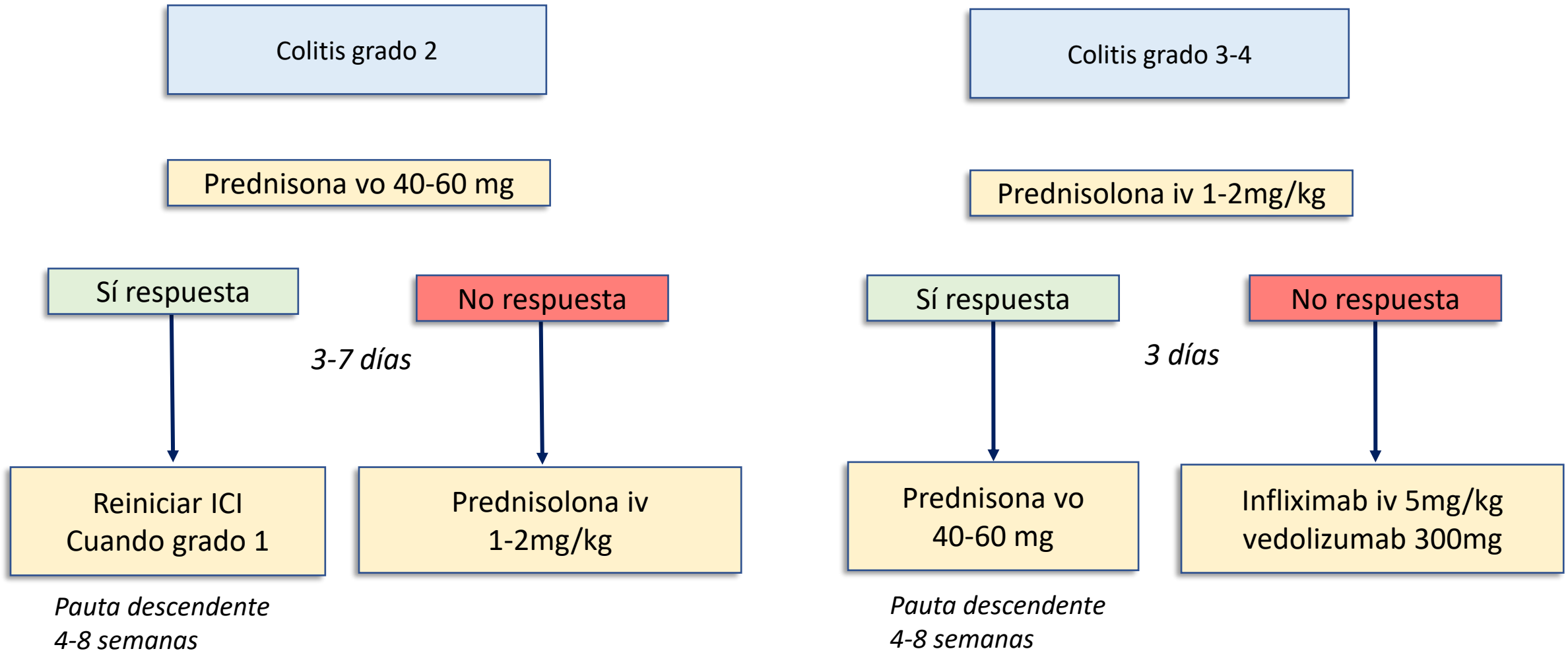
Derivar a urgencias Dermatología:

suspensión de inmunoterapia

Biopsia cutánea

Corticoides sistémicos 1-2mg/kg





## Inicio precoz de medicación rescate se relaciona con mejor pronóstico

Estudio retrospectivo 84 pacientes con colitis inmunomediada grado 3/4 refractaria  
Tratamiento con **infliximab** (50) y **vedolizumab** (34)  
Tratamiento precoz vs tardío

**Table 1** Clinical characteristics stratified by the timing of selective immunosuppressive therapy initiation (SIT)

| Covariate   | ≤ 10 days of onset<br>N = 44 | > 10 days of onset<br>N = 40 | P       |
|---|------------------------------|------------------------------|---------|
| Duration of hospitalization, mean days (SD)             | 10 (8)                       | 12 (8)                       | 0.321   |
| Duration of symptoms, mean days (SD)                    | 25 (32)                      | 50 (40)                      | 0.002   |
| Number of steroids tapering attempts, median (IQR)      | 1 (1–4)                      | 2 (1–4)                      | < 0.001 |
| Multiple hospitalization, No. (%)                       | 13 (30)                      | 22 (55)                      | 0.026   |
| Failed steroid tapering after SIT, No. (%) <sup>b</sup> | 9 (23)                       | 19 (49)                      | 0.033   |

Riesgo recidiva tras retratamiento  $\approx$  33%  
Mayoría grado 1-2

Grado de toxicidad

Eficacia oncológica  
Alternativas terapéuticas

Tipo de inmunoterapia

*Individualizar*

- ✓ Resolución toxicidad a grado 1
- ✓ Pauta descendente corticoides (10mg/día)
  - ✓ Evitar anti CTLA-4
- ✓ Retratamiento posible con PD1-PDL-1
- ✓ Individuos alto riesgo: cotratamiento con vedolizumab?

Elevación AST/ALT y/o GGT/FA (anti CTLA-4)  
≈5-10% monoterapia PD1-PDL1 // 20-30% PD1-CTLA4



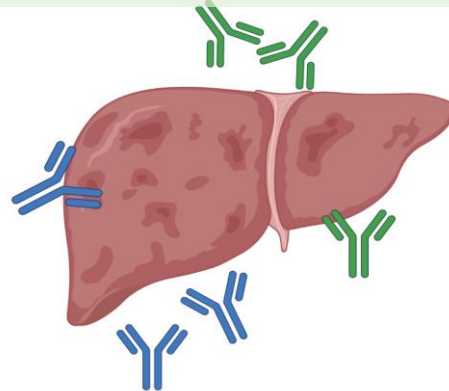
Diagnóstico diferencial

Progresión tumoral:



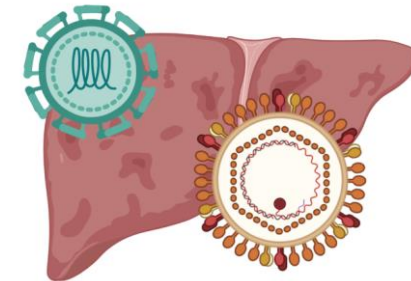
TAC/RM

Hepatitis inmunomediada



Historia clínica +/- Bx

Hepatitis virales

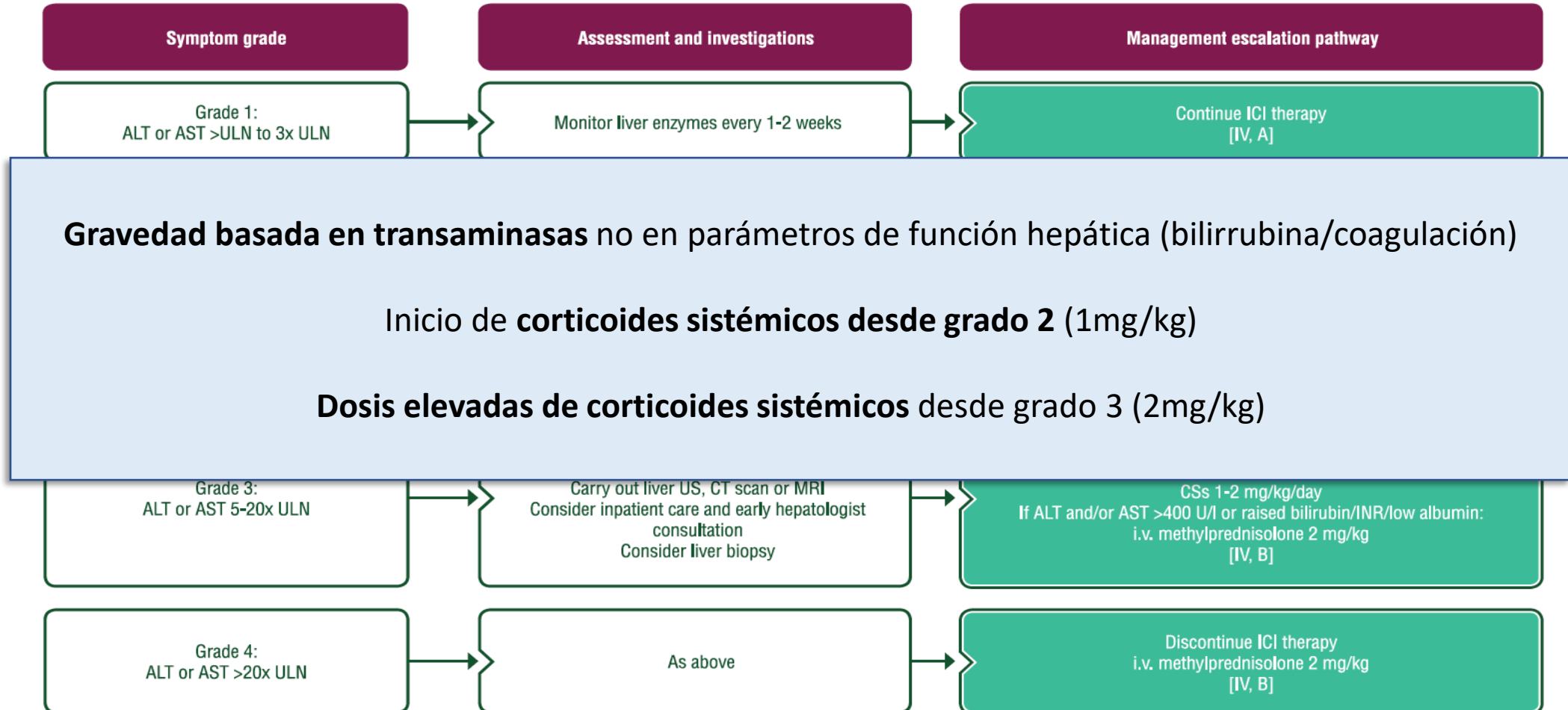


IgM VHA / VHE  
AgHBS, DNA VHB, RNA VHC





## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



Documentos basados en pacientes SIN hepatopatía previa

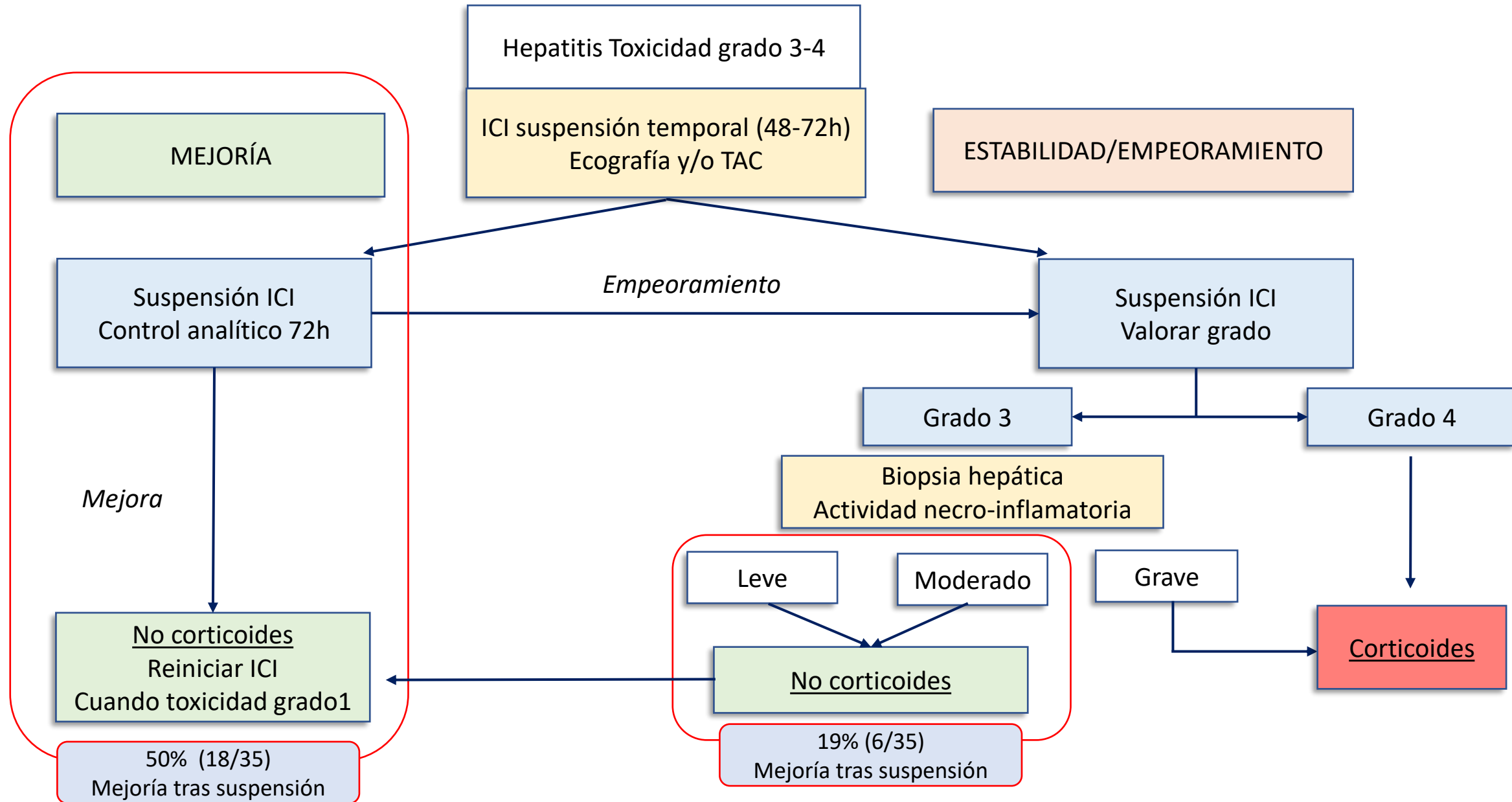
Paciente oncológico + hígado sano (vs) paciente oncológico + cirrosis

¿Miramos transaminasas?  
¿Mismos puntos de corte?

¿Riesgo de descompensación?

¿Seguridad de dosis altas de  
corticoides?

# Toxicidad hepática por inmunoterapia

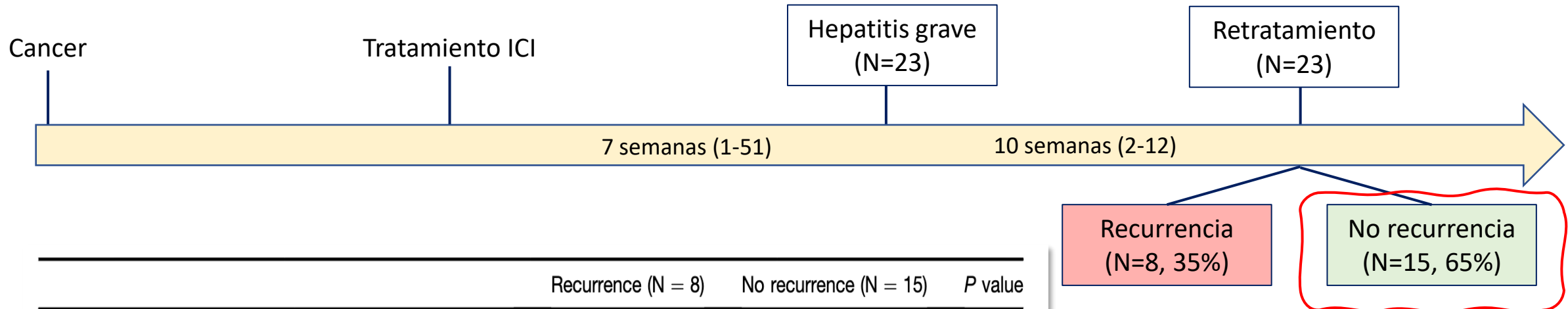


## Series de casos publicadas con retratamiento tras hepatitis inmunomediada grave

| Author, year           | Number of retreated patients | Rate of recurrence of hepatitis (overall, severe) | Rate of any IRAE | Hepatitis prophylaxis        |
|------------------------|------------------------------|---|------------------|------------------------------|
| Ziemer, 2016           | 2                            | 0%, 0%  | 0%               | Budesonide and UDCA          |
| Spain, 2017            | 2                            | 50%, 50%  | 100%             | 50% prednisona 30 mg/day     |
| Pollack, 2018          | 19                           | 26.3%, NA   | NA               | NA                           |
| Santini, 2018          | 3                            | 33%, NA   | NA               | NA                           |
| Gauci, 2018            | 2                            | 0%, 0%  | NA               | No                           |
| Simonaggio, 2019       | 5                            | 60%, NA   | NA               | NA                           |
| Cheung, 2019           | 2                            | 0%, 0%  | NA               | NA                           |
| Riveiro-Barciela, 2020 | 6                            | 0%, 0%  | NA               | No                           |
| Li, 2020               | 31                           | 12.9%, 6.5%                                       | 19.4%            | 32.2% prednisone ≤ 10 mg/day |

# Toxicidad hepática por inmunoterapia. ¿Retratamiento?

Estudio prospectivo, multicéntrico observacional español  
No recurrencia en 2/3 partes: A favor de retratamiento



|  | Recurrence (N = 8) | No recurrence (N = 15) | P value |
|--|--------------------|------------------------|---------|
| <b>Baseline characteristics</b>            |                    |                        |         |
| Female, n (%)                              | 2 (25)             | 9 (60)                 | .122    |
| Age, y, Md (IQR)                           | 75 (49–78)         | 62 (59–71)             | .294    |
| Underlying autoimmune disease, n (%)       | 2 (25)             | 2 (13.3)               | .435    |
| Tumor type, n (%)                          |                    |                        | .339    |
| Non-small-cell lung cancer                 | 2 (25)             | 5 (33.3)               |         |
| Urinary tract cancer                       | 2 (25)             | 4 (26.7)               |         |
| Melanoma                                   | 2 (25)             | 2 (13.3)               |         |
| Underlying liver disease, n (%)            | 3 (37.5)           | 0 (0)                  | .032    |
| ANA titer $\geq 1/80$ , n (%)              | 4 (50)             | 3 (20)                 | .156    |
| Immunologic background, <sup>a</sup> n (%) | 6 (75)             | 4 (26.7)               | .037    |

Definido: enfermedad autoinmune previa y/o ANA > 1/80

## Efectos adversos inmunomediados

### Miocarditis

#### Clínica cardíaca:

Dolor torácico, síncope, ICC

#### Clínica extracardiaca:

Miopatía (ptosis, debilidad)

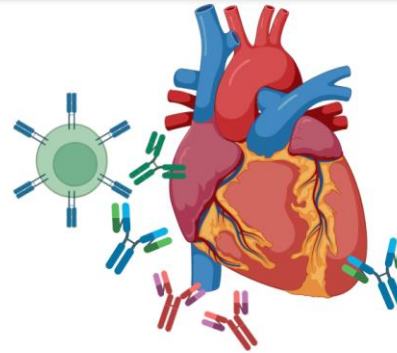
ECG, troponina, ECO

RM cardíaca

PET TAC (18FDG, Galio)

#### Suspensión ICI

Metilprednisolona 1000mg/24h  
(3días)



Grave/clínicamente significativa <1%  
Silente/subclínica <5%

#### Evolución favorable:

Asintomático

Troponina descenso > 50%

No signos inflamatorios en RM/PET

¿retratamiento?

Riesgo elevado

### Pericarditis

#### Clínica cardíaca:

Dolor torácico, pleurítico, disnea

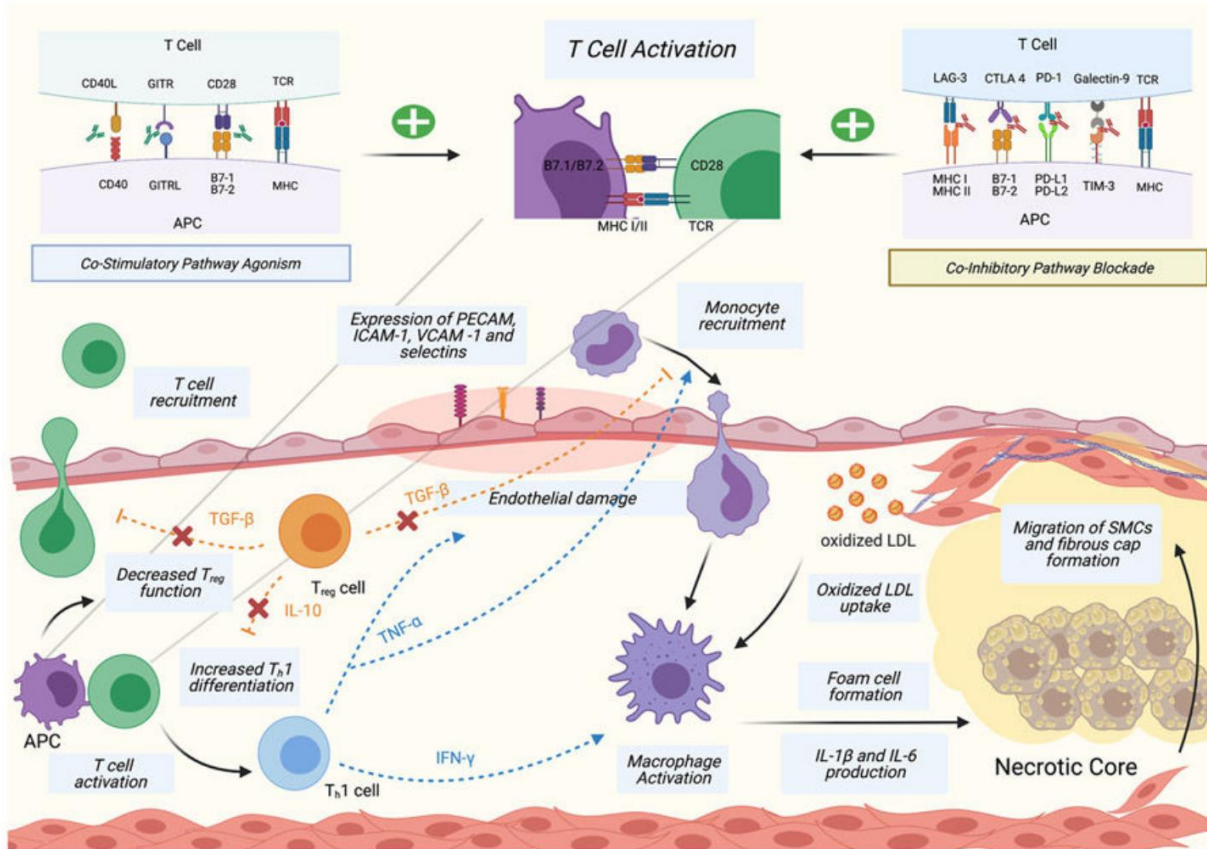
ECG, troponina, ECO

#### Suspensión ICI

Colchicina 500 $\mu$ g /12h

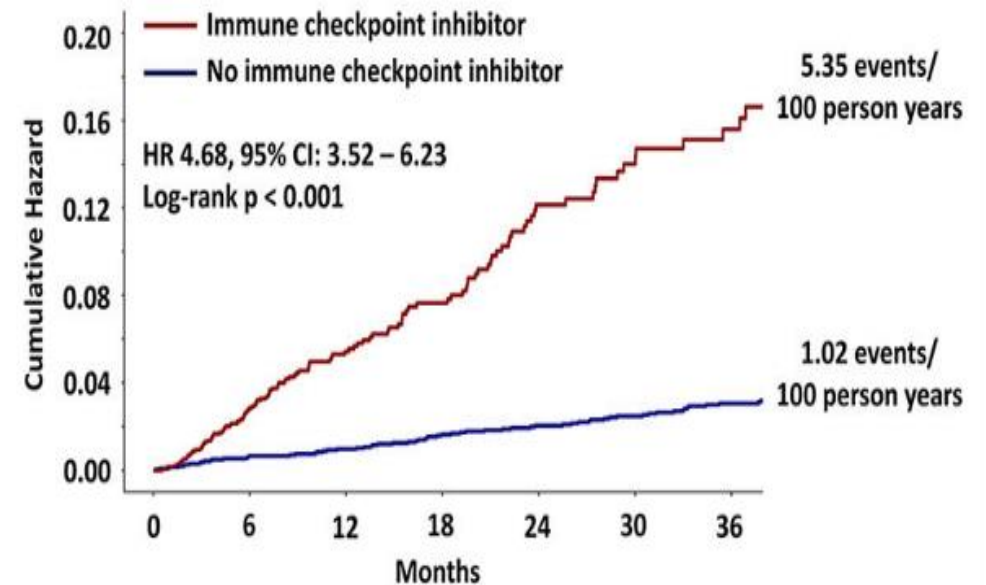
Prednisona oral 0,5mg/kg/día

## Riesgo cardiovascular



PD-1, PDL-1 y CTLA-4 reguladores aterogénesis

### Composite cardiovascular outcome



Más eventos cardiovasculares agudos





European Heart Journal (2022) 43, 4229–4361  
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244

**ESC GUIDELINES**

## 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)

### Pacientes alto riesgo:

- Inmunoterapia combinada (ICI-ICI)
- Inmunoterapia + fármacos cardiotoxicos (ICI-aVEGF)
- Enfermedad cardiovascular previa
- Toxicidad cardiovascular previa

| Recommendations  | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| <u>ECG, NP, and cTn measurements</u> are recommended in all patients before starting ICI therapy. <sup>333</sup>   | I                  | B                  |
| <u>Baseline echocardiography</u> is recommended in <u>high-risk patients<sup>c</sup></u> before starting ICI therapy. <sup>333</sup>   | I                  | B                  |
| Baseline echocardiography may be considered in all patients before starting ICI therapy.   | IIb                | C                  |
| <u>Serial ECG and cTn measurements</u> should be considered before ICI doses 2, 3, and 4, and if normal, reduce to every three doses until completion of therapy to detect subclinical ICI-related CV toxicity. <sup>333</sup> | IIa                | B                  |
| CV assessment <sup>d</sup> is recommended every 6–12 months in high-risk patients <sup>c</sup> who require long-term (>12 months) ICI treatment. <sup>321–323,335,336</sup>  | I                  | C                  |
| CV assessment <sup>d</sup> may be considered every 6–12 months in all patients who require long-term (>12 months) ICI treatment.   | IIb                | C                  |

NP: péptido natriurético

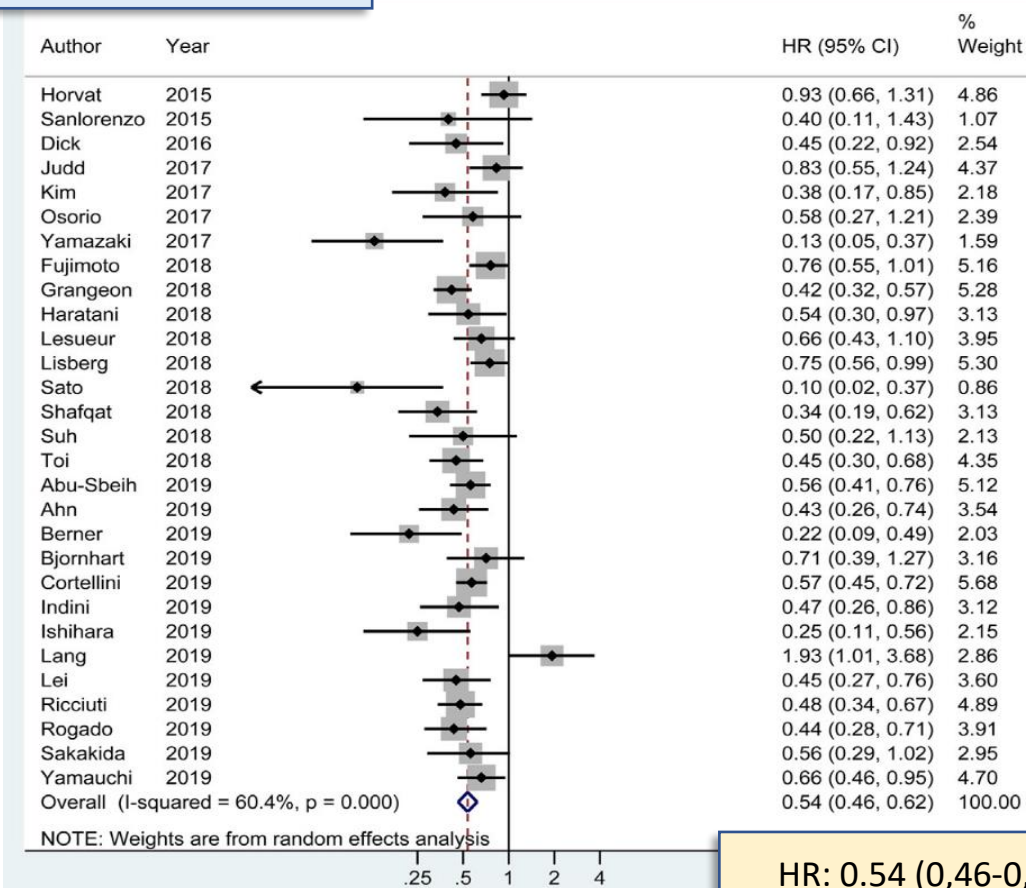
cTN: troponina



## Efectos adversos inmunomediados y eficacia del tratamiento

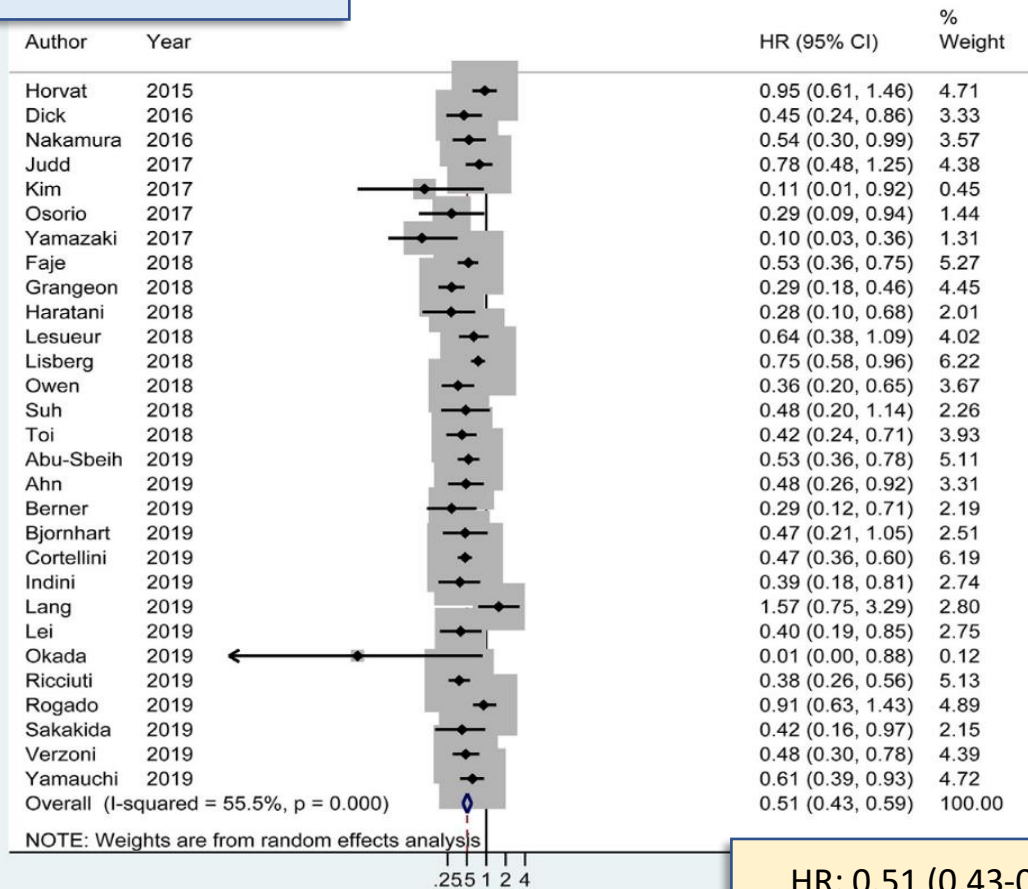


### Progresion free survival



HR: 0.54 (0,46-0,62)

### Overall survival



HR: 0.51 (0,43-0,59)

## Diagnostico precoz

Monitorización paciente  
Valoración pre tratamiento  
Vigilancia intensa < 6 meses  
No minimizar síntomas  
Consulta enfermería avanzada

## Diagnostico diferencial

Síntomas cirrosis  
Síntomas tumor  
Síntomas medicación concomitante  
(ITKs)

## Tratamiento



### Mantener:

- ✓ toxicidad leve
- ✓ Órgano no vital
- ✓ Beneficio inmunoterapia



### Suspender:

- ✓ Toxicidad grave
- ✓ Órgano vital
- ✓ No respuesta inmunoterapia

## Retratamiento



### INDIVIDUALIZAR

- ✓ Alternativas terapéuticas
- ✓ Gravedad de toxicidad
- ✓ Grado de recuperación paciente

## Nexo fundamental PACIENTE – SISTEMA SANITARIO

Cuidado integral del paciente con hepatocarcinoma

Sistema de contacto: telefónico y correo electrónico: [hepatología.hrc@salud.madrid.org](mailto:hepatología.hrc@salud.madrid.org)

Evolutivo Enfermería Consultas Externas

DIG HURC 10/09/2021 12:56 10/09/2021 13:13 OÑA DIEZ, ALMUDENA LOURDES

Tfno. Contacto

Correo electrónico

Antecedentes personales Cirrosis VHC RVS; VIH

Medicación actual Juluca; Sumial 20-0-20; Hidroferol 1 amp/mes; Famotidina

### VALORACION INICIAL

Vive con: solo

Trabaja en: pensionista

Valoración funcional: ABVD independiente AIVD independiente AAVD independiente

Valoración nutricional:

nº ingestas/d: 6 dieta s/sal: no apetito: hiporexia come de todo: si

Peso 50.2 kg Talla 154 cm IMC 18.66

Edemas no

Constantes: TA 130/72 FC 43 x'

Hábito intestinal habitual: 0-3 dep/d; consistencia normal y color normal

Valoración cutánea: adecuada

Hábito de sueño: buena

Ejercicio físico diario: no

Hábitos tóxicos: tabaco (7cig/d); Marihuana

Escala de fragilidad: FRAIL: paciente no fragil

ECOG: 0. Completamente activo

Monitorizará tensión arterial y pulso antes de desayuno y cena, si TA<90/50 y/o FC

Hoy segunda infusión de ATEZOLIZUMAB/BEVACIZUMAB

## Nexo fundamental PACIENTE – SISTEMA SANITARIO

Cuidado integral del paciente con hepatocarcinoma

Sistema de contacto: telefónico y correo electrónico: [hepatología.hrc@salud.madrid.org](mailto:hepatología.hrc@salud.madrid.org)

Evolutivo Enfermería Consultas Externas

DIG HURC 05/04/2022 10:38 05/04/2022 10:38 OÑA DIEZ, ALMUDENA LOURDES

Consulta de enfermería

En tratamiento con ATEZO/BEVA

Cefalea frecuente que no cede con Nolotil y le afecta para su vida cotidiana

Control de tensiones domiciliario:

TA sistólica media 138

TA diastólica media 96

Hiperqueratosis en dedo índice mano derecha. Se le han curado las heridas del pene.

Intensa sensación de frío en manos y pies.

Sigue comiendo bien, 5 ingestas al día.

Hábito intestinal regular: 1 deposición al día, color y consistencia normal

Ejercicio: padel 1 vez en semana.

En consulta TA 145/101 FC 72 Sat O2 96%

Peso 71.5 kg

ECOG 0





**UNIDAD TUMORES HEPÁTICOS**  
**ONCOLOGÍA HEPÁTICA**

José Luis Lledó  
Miguel García  
Antonio Guerrero

**HEMODINÁMICA HEPÁTICA**

L. Téllez  
A. Guerrero

**HEPATOLOGÍA CLÍNICA**

J. Martínez  
M.A. Rodríguez Gandía  
R. González Alonso  
R. Martín Mateos  
L. Tellez  
A. Guerrero  
J.L. Lledó  
R. Sánchez Aldehuelo  
J. Graus  
**A. Albillos**

**Enfermería**  
**L. Oña**

**RADIOLOGÍA VASCULAR**

A. Olavarría  
R. Romera  
A. Palomera  
J. Cobos  
J. Sánchez  
J. Urbano  
**J. Blázquez**

**ONCOLOGIA (médica y RT)**

C. Guillén  
M. Martín  
C. De la Pinta

**CIRUGÍA HEPÁTICA**

A. Buenadicha  
R. Peromingo  
P. López Hervás  
**J. Nuño**

**A. PATOLÓGICA**

C. Varona  
**C. Perna**



*“Con un equipo entusiasmado puedes conseguir casi cualquier cosa”*





# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM  
Universidad Autónoma  
de Madrid



Universidad  
de Alcalá