



SIMPOSIO HEPATOCARCINOMA

11 DE AGOSTO 2020

“Manejo de los efectos adversos del tratamiento sistémico del HCC”

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO SISTEMICO DEL HCC

María del Carmen Puente

INTRODUCCION

- La QMT sistémica continúa siendo el tratamiento de elección para los pacientes con HCC avanzado que no son candidatos para resección, trasplante o terapia locoregional
- Estos tratamientos presentan efectos no deseados que deben ser reconocidos y tratados: EVENTOS ADVERSOS (EA)
- La elección de una segunda línea de tratamiento se basa en los eventos adversos del tratamiento previo, el performance status y el grado de disfunción hepática subyacente

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

- ✓ Se considera un **EVENTO ADVERSO (EA)** cualquier signo, síntoma o resultado de laboratorio no esperado asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento
- ✓ Cada evento adverso es una representación puntual de un evento específico, que resulta apropiado para el análisis científico.

Grado 1	Evento adverso leve
Grado 2	Evento adverso moderado
Grado 3	Evento adverso grave
Grado 4	Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad
Grado 5	Muerte asociada con un evento adverso

R/P

- ✓ HC Detallada
- ✓ Examen físico
- ✓ Laboratorio
- ✓ HCV / HBV
- ✓ Evaluación CV
- ✓ Tratamientos previos

DECISION TRATAMIENTO SISTEMICO

EVALUACION PRE
TRATAMIENTO

EVALUACION INTRA
TRATAMIENTO

TOXICIDAD Y
EFECTOS
ADVERSOS

IMPACTO EN PS,
CALIDAD DE
VIDA

PROGRESION
RADIOLOGICA

PROGRESION O
COMPLICACIONES
DE LA CIRROSIS

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

REDUCCION, SUSPENSION TRANSITORIA O
DEFINITIVA DEL FARMACO
(Guías de severidad)

MEDIDAS DE SOPORTE
TRATAMIENTO SINTOMATICO Y
ESPECIFICO

TRIAL CLINICO	EVENTOS ADVERSOS	EVENTOS ADVERSOS GRADO 3 / 4	(%)
Sorafenib vs placebo (SHARP: 400mg 2vpd)	45%	Diarrea Síndrome mano-pie Astenia Dolor abdominal Ascitis	10 8 10 9 7
Regorafenib vs placebo (RESORCE: 160 mg wk 1-3; wk 4 OFF)	66%	Síndrome mano-pie HTA Aumento BR Aumento AST Astenia	13 15 11 11 9
Lenvatinib vs Sorafenib (REFLECT: 12 mg/d >60 kg; 8 mg/d <60 kg)	75%	HTA Pérdida de peso. Aumento BR Proteinuria Plaquetopenia	23 8 7 6 5
Cabozantinib (CELESTIAL: 60 mg/d)	68%	Diarrea Astenia Anorexia Síndrome mano-pie	10 10 10 7
Prembralizumab (KEYNOTE-224)	96%	Astenia Elevación AST-ALT Elevación BR Diarrea	19 23 19 17

TRIAL CLINICO	REDUCCION DE LA DOSIS POR EA	DISCONTINUACION DEL TTO POR EA
Sorafenib vs placebo (SHARP)	26%	11%
Sorafenib vs placebo (Asia-Pacífico)	31%	20%
Lenvatinib vs sorafenib (REFLECT)	37%	9%
Regorafenib vs placebo (RESORCE)	26-62%	5-20%
Cabozantinib vs placebo (CELESTIAL)		
Nivolumab (Checkmate 040)	-	11%
Pembrolizumab (KEYNOTE-224)	-	5%

TRATAMIENTO SISTEMICO DEL HCC



```
graph TD; A[TRATAMIENTO SISTEMICO DEL HCC] --> B[INHIBIDORES MULTIKINASA]; A --> C[INMUNOMODULADORES (Inhibidores del checkpoint)];
```

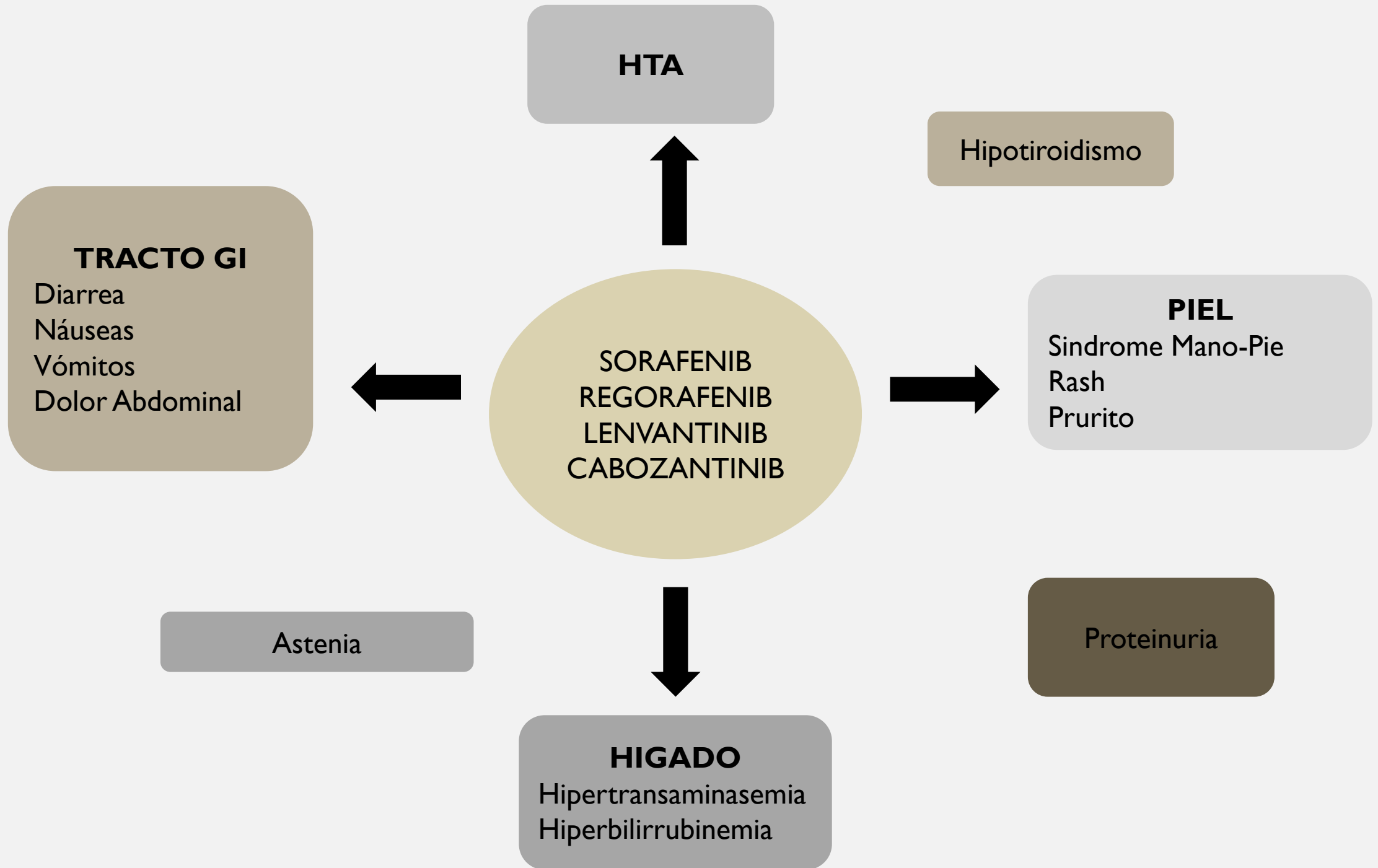
INHIBIDORES MULTIKINASA

- ✓ Sorafenib
- ✓ Regorafenib
- ✓ Lenvatinib
- ✓ Cabozantinib

INMUNOMODULADORES (Inhibidores del checkpoint)

- ✓ Nivolumab
- ✓ Pembrolizumab
- ✓ Ramucirumab

INHIBIDORES MULTIKINASA



MANEJO GENERAL

- ✓ Evento adverso LEVE
- ✓ Evento adverso MODERADO
- ✓ Evento adverso GRAVE
- ✓ Evento adverso con RIESGO DE MUERTE o DISCAPACIDAD



- ✓ Tratamiento SINTOMATICO
- ✓ AJUSTE de la dosis hasta desaparición de los síntomas y reanudación
- ✓ SUSPENSION transitoria hasta la desaparición de los síntomas y reanudación a mitad de dosis
- ✓ DISCONTINUACION del fármaco

SORAFENIB
REGORAFENIB
LENVATINIB
CABOZANTINIB

SORAFENIB

Inicio: 400 mg/2vpd

Ajuste: 600 mg/d, 400,400 mg/48s

REGORAFENIB

Inicio: 160 mg/d/3 sem

1 sem off

Ajuste: 120, 80 mg/d

LENVATINIB

Inicio: 12 mg/d >60 kg

8 mg/d <60 kg

Ajuste: 8 mg/d, 4mg/d, 4 mg/48 hs

CABOZANTINIB

Inicio: 60 mg/d

Ajuste: 40, 20mg/d

NOTA

- Metabolismo por Cit P450
- Interferencia con Antimicóticos, ATB, jugo de pomelo

EVENTO ADVERSO	RECOMENDACIONES
Síndrome mano-pie	Profilaxis
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Remoción de áreas de piel dañadas ✓ Utilización de cremas con urea al 10% 3vpd ✓ Evitar temperaturas extremas, fragancias, lociones con alcohol ✓ Evitar exposición al sol
	Tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Continuar medidas anteriores ✓ Cremas con urea al 20-40% ✓ Lociones con ácido salicílico ✓ Baños con sulfato de magnesio ✓ Corticoides tópicos ✓ Pregabalina / Derivados opioides ✓ Tto local ampollas y bullas
Diarrea	Profilaxis
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diario de hábito
	Tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dieta saludable ✓ Disminución dosis lactulosa ✓ Loperamida ✓ Atropina ✓ Codeína

EVENTO ADVERSO	RECOMENDACIONES
HTA	Profilaxis
	✓ Control estricto de TA previo y durante el tto con IMK
	Tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IECA / BB ✓ Antagonistas canales de Ca ✓ Diuréticos
Náuseas y Vómitos	Tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Metoclopramida ✓ Ondansetron / Granisetron
Astenia	Tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Descanso apropiado ✓ Actividad física ✓ Dieta saludable ✓ Tratar comorbilidades ✓ Administración nocturna del IMK
Anorexia y pérdida de peso	Tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Control de peso habitual ✓ Dieta hipercalórica + suplementos dietarios ✓ Dronabinol / Megestrol



NO TODO SON MALAS NOTICIAS



- Algunos eventos adversos del sorafenib se correlacionan con mejoría en la sobrevida, como es el caso de los **eventos dermatológicos**
- Lo mismo se registró para pacientes con **diarrea** e **HTA**



Development of sorafenib-related side effects in patients diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a systematic-review and meta-analysis of the impact on survival

Omar Abdel-Rahman & Angela Lamarca

ABSTRACT

Introduction: Clinical markers to predict the benefit from sorafenib in patients diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) are lacking. A meta-analysis exploring the impact of development of sorafenib-related side effects on survival was conducted.

Areas covered: Eligible studies included all clinical studies reporting on the survival/toxicity relationship in sorafenib-treated HCC patients. Data sources included Pub-Med, the Cochrane Controlled Trials Register, and Google scholar. After exclusion of ineligible studies, 16 studies were included in the analysis. Pooled hazard ratio (HR) for overall survival (OS) for patients developing diarrhoea vs. patients who did not was 0.42 (95% confidence interval (CI): 0.30–0.60; $p < 0.00001$); pooled HR for patients developing hypertension vs. those who did not was 0.46 (95% CI: 0.30–0.70; $p = 0.0003$); pooled HR for patients developing hand foot skin reaction vs. those who did not was 0.47 (95% CI: 0.35–0.62; $p < 0.00001$); pooled HR for OS for all types of skin toxicities was 0.51 (95% CI: 0.36–0.72; $p = 0.0002$); while pooled HR for OS for a combination of selected side effects (hypertension, HFS and diarrhoea) was 0.38 (95% CI: 0.30–0.48; $p < 0.00001$). No information was available regarding the impact of thyroid dysfunction or proteinuria.

Expert commentary: This analysis of data demonstrated that the occurrence of sorafenib-related side effects (such as diarrhoea, hypertension and skin toxicities) is associated with a better OS in sorafenib-treated HCC patients.

INMUNOMODULADORES

TRATAMIENTO SISTEMICO DEL HCC

```
graph TD; A[TRATAMIENTO SISTEMICO DEL HCC] --> B[INHIBIDORES MULTIKINASA]; A --> C[INMUNOMODULADORES (Inhibidores del checkpoint)]; B --> B1[✓ Sorafenib]; B --> B2[✓ Regorafenib]; B --> B3[✓ Lenvatinib]; B --> B4[✓ Cabozantinib]; C --> C1[✓ Nivolumab]; C --> C2[✓ Pembrolizumab]; C --> C3[✓ Ramucirumab];
```

INHIBIDORES MULTIKINASA

- ✓ Sorafenib
- ✓ Regorafenib
- ✓ Lenvatinib
- ✓ Cabozantinib

INMUNOMODULADORES (Inhibidores del checkpoint)

- ✓ Nivolumab
- ✓ Pembrolizumab
- ✓ Ramucirumab

- ✓ Los **eventos adversos** relacionados con la inmunoterapia han sido reportados en el **83%**
- ✓ Su aparición **no se relaciona con el antecedente** de enfermedades autoinmunes previas
- ✓ **No** se indica **ajuste de dosis**
- ✓ La mayoría son respondedores a la **terapia con corticoides** y el uso de los mismos no ha impactado negativamente en la terapéutica oncológica
- ✓ Habitualmente, los EA **resuelven dentro de las 6 a 8 semanas** con la suspensión transitoria de los fármacos y con el uso de esteroides
- ✓ Es fundamental **diferenciar un EA de una descompensación** en el **contexto de un paciente cirrótico** ya que pueden afectar directamente al tratamiento

CIRROSIS + HCC

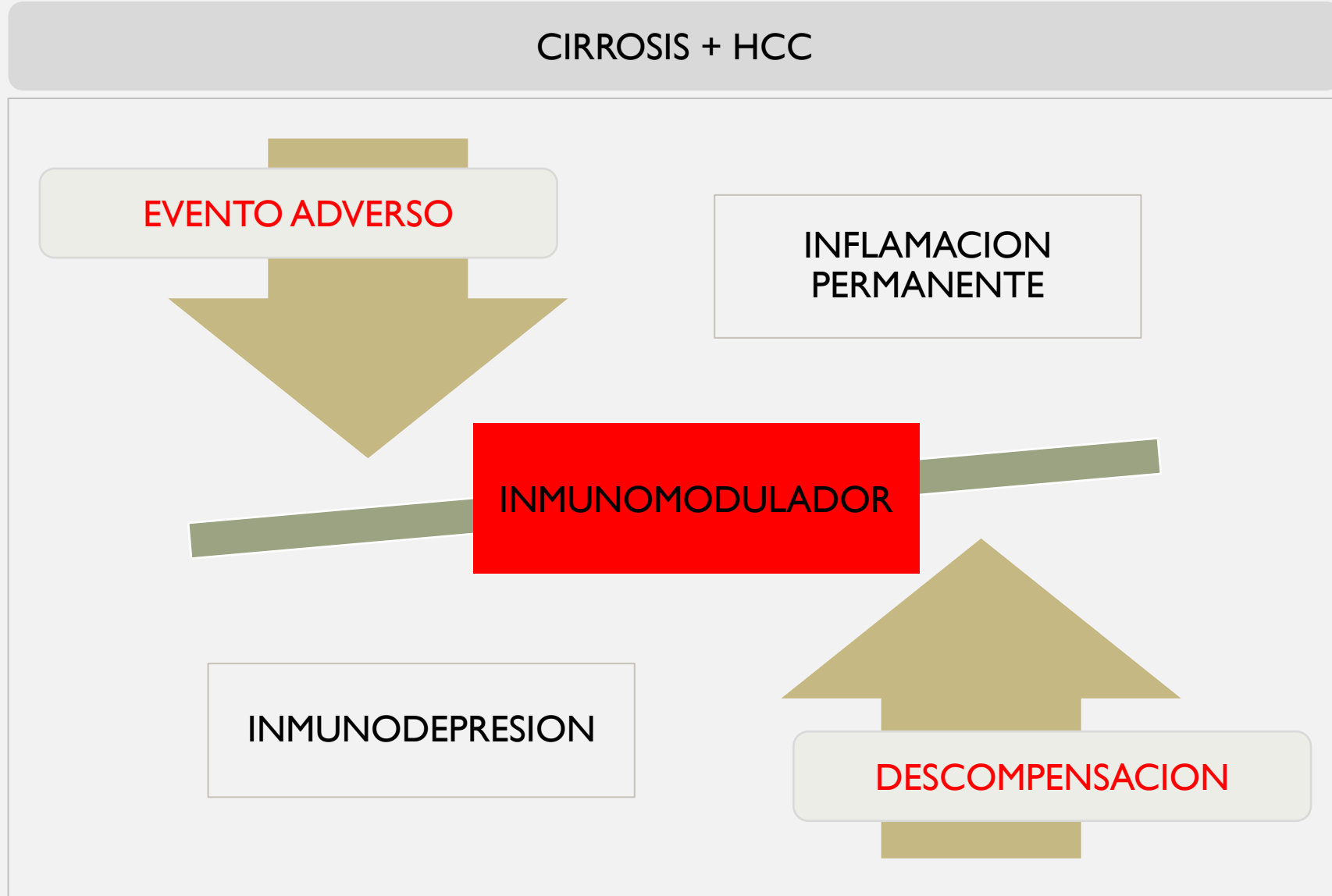
EVENTO ADVERSO

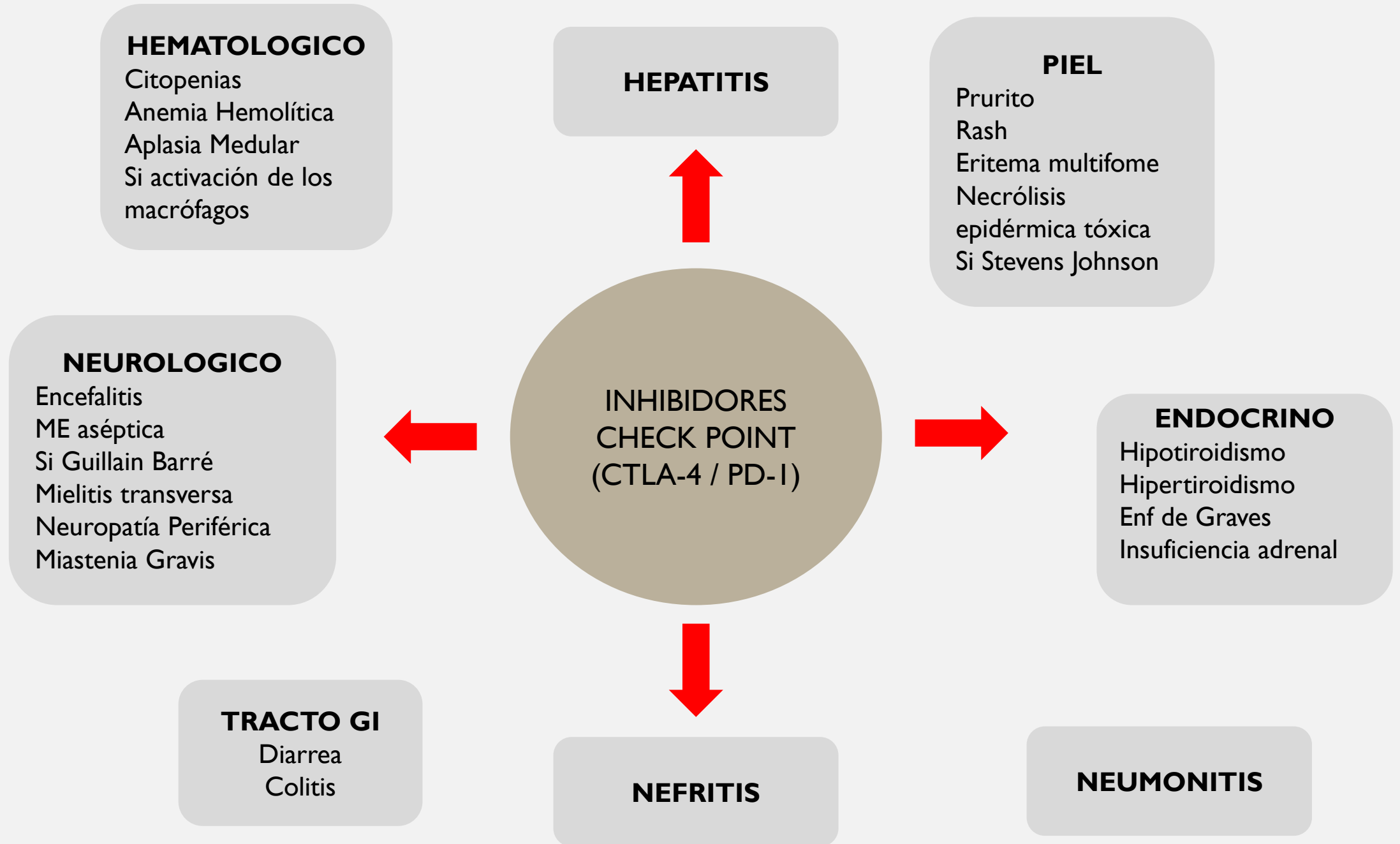
INFLAMACION
PERMANENTE

INMUNOMODULADOR

INMUNODEPRESION

DESCOMPENSACION





NIVOLUMAB

- Rash 15-30%
- Prurito 20-27%
- Diarrea 14%
- Hepatitis 9-10%
- Neumonitis 1%
- Insuficiencia Adrenal 2%
- Anemia 8%

PEMBROLIZUMAB

- Rash 17-29%
- Prurito 12-17%
- Diarrea 11%
- Hepatitis 13-20%
- Neumonitis 1%
- Insuficiencia Adrenal 1%
- Anemia 4%

SUSPENSION TRANSITORIA

SUSPENSION TRANS / DEFINITIVA

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
RASH Y PRURITO	Tto tópico + Antihistamínicos	Tto tópico + Antihistamínicos	Biopsia Pred 0.5-1 mg/kg VO Pred 1-2 mg/kg VO	Hospitalización CC EV
DIARREA Y COLITIS	Sintomático	Pred 0.5-1 mg/kg VO	Hospitalización MPred 1 mg/kg EV Infliximab	Hospitalización MPred 1 mg/kg EV Infliximab
HEPATITIS	Monitoreo bioquímico	Imagen: Eco /TC Biopsia Pred 0.2-0.5 mg/kg VO	Pred 0.5-1 mg/kg VO Bolo 2.5 mg/kg EV MMF 1gr/12 hs	Hospitalización
NEUMONITIS	Imagen: Rx / TC Monitoreo de los síntomas	Hospitalización Mpred 1 mg/kg + ATB	Hospitalización MPred 1 mg/kg EV Infliximab MMF 1 gr/12hs	Hospitalización MPred 1 mg/kg EV Infliximab MMF 1 gr/12hs
HIPOTIROIDISMO	Monitoreo	Síntomas: iniciar tto T4	Hospitalización	Hospitalización
HIPERTIROIDISMO	Monitoreo	Síntomas: iniciar tto B- Bloqueantes	Hospitalización	Hospitalización
NEFRITIS	Biopsia Renal Pred 1 mg/kg/día	-	-	-
ARTRITIS	Anti-inflamatorios	Pred 10-20 mg/día	Pred 0.5-1 mg/kg	Hospitalización MTX – TNFalfa - IL6

CONCLUSIONES

1. Los eventos adversos asociados al tratamiento sistémico del HCC tienen una elevada prevalencia
2. El manejo de los IMK permite ajuste de dosis y tratamiento sintomático específico
3. Los IM requieren suspensión transitoria o definitiva del fármaco y utilización de esteroides
4. Del correcto manejo de los EA depende la continuidad del tratamiento, la posibilidad de una segunda línea farmacológica y por ende la expectativa de vida del paciente