

LA INMUNOTERAPIA EN EL CAMPO DE LA ONCOLOGIA

Sara Maldonado, RN



OBJETIVOS



- Inicios de la Inmunoterapia
- Categorías
- Clasificaciones
- Recomendaciones para la administración de inmunoterapias

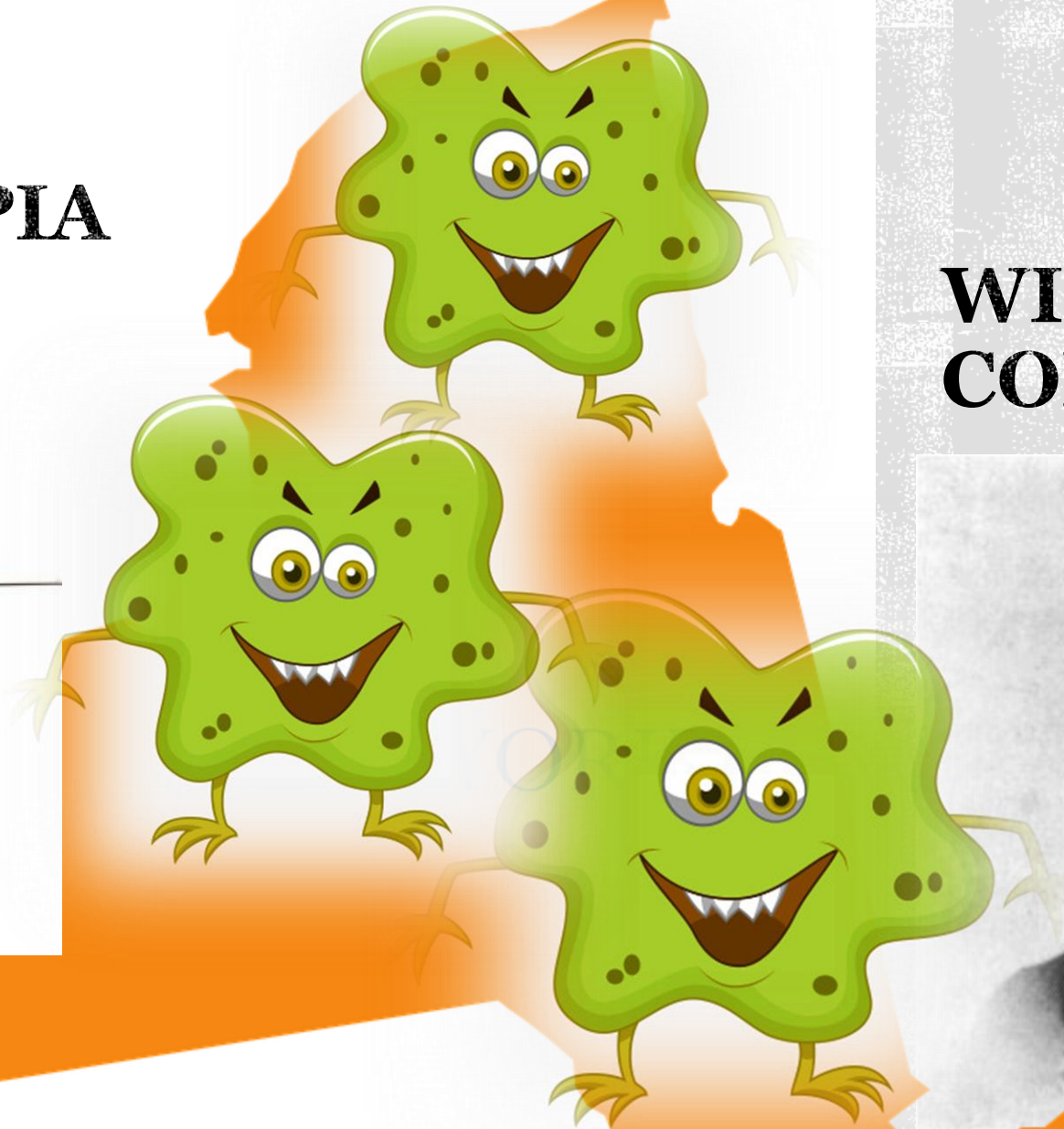


¿Como nace?

¿Cuando?

PADRE DE LA INMUNOTERAPIA

1891



**WILLIAM
COLEY**



Dr. WILLIAM COLEY

RADIOTHERAPIA

1890's

Dr. BRADLEY COLEY

QUIMIOTERAPIA

1940-1950's

HELEN COLEY

Dr OLD

CANCER RESEARCH
INSTITUTE

<https://www.cancerresearch.org/>

1953

TASUKU HONJO

PD-1

Pembrolizumab (KEYTRUDA)

1992

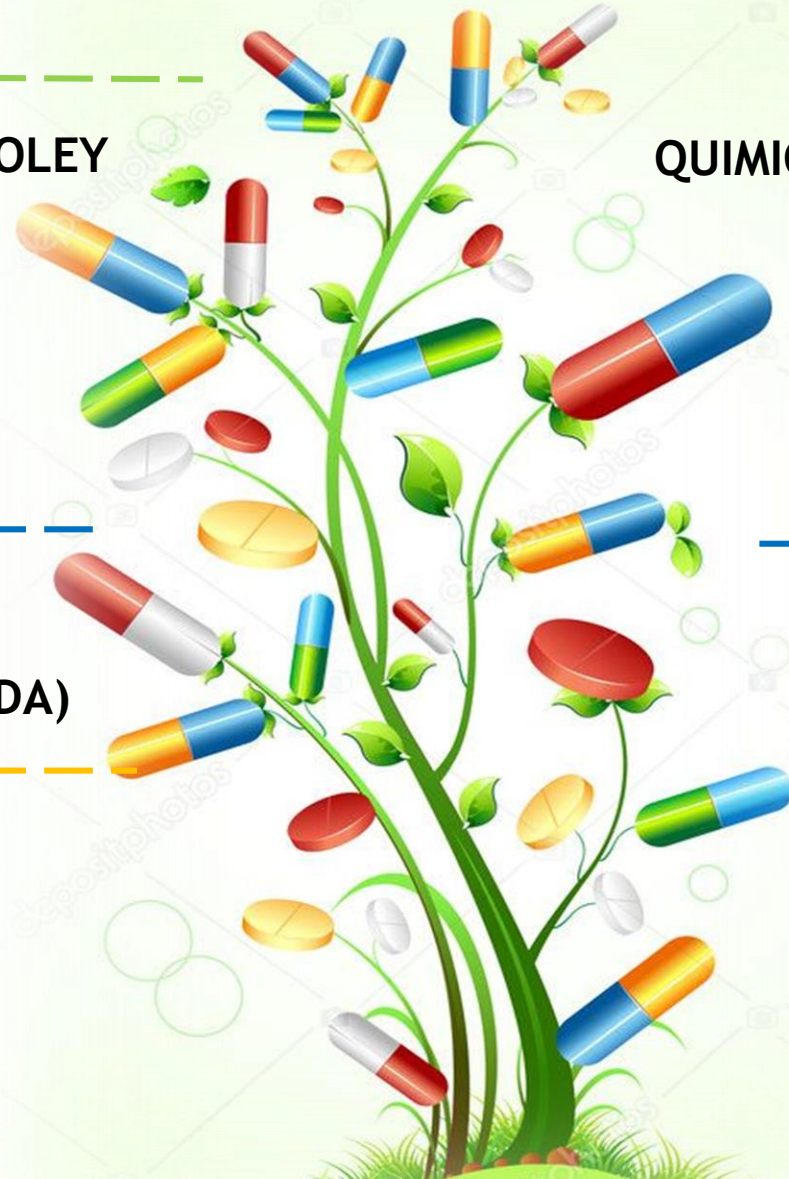
JAMES ALLISON

CTL-4

Ipilimumab (YERVOY)

Annual International
Cancer Immunotherapy
Symposium

1994

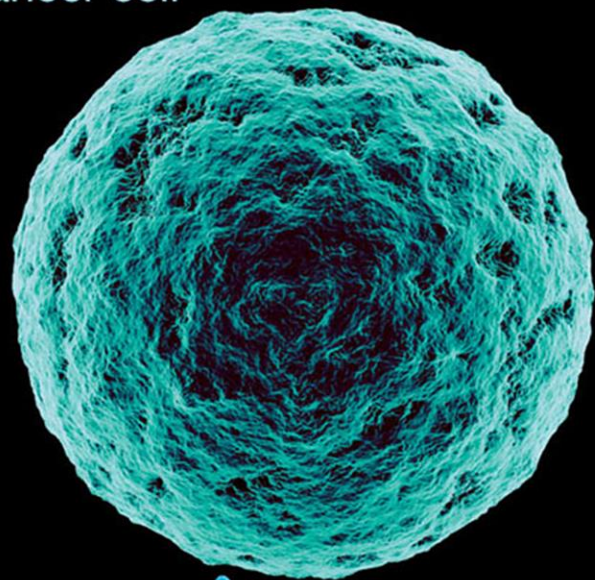


¿QUE ES LA INMUNOTERAPIA?

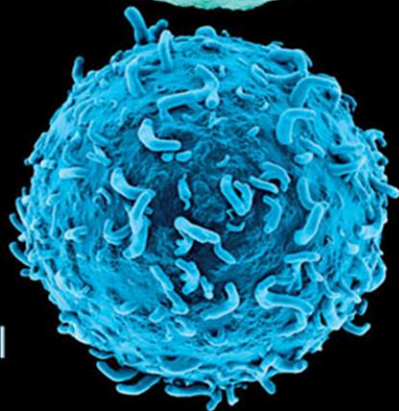
Inmuno-Oncología es una forma de tratar el cancer, la cual utiliza la capacidad de nuestro propio sistema inmunológico para prevenir, controlar y eliminar el cancer.



Cancer cell



T cell



T cell approaches cancer cell.



T cell attacks cancer cell.



Cancer cell destroyed.

BENEFICIOS DE LA INMUNOTERAPIA:

- 1.El Sistema inmunologico es preciso
- 2.El Sistema inmunologico tiene la capacidad de adaptarse continuamente y dinamicamente, tal como las celulas cancerosas
3. El Sistema inmunologico tiene “memoria”



CATEGORIAS

INMUNOTERAPIA PASIVA:

Inician un efecto anti-tumor, pero no resultan en una memoria inmunologica.

- Ej: Anticuerpos Monoclonales, Citoquinas.

INMUNOTERAPIA ACTIVA:

Capitaliza en el sistema inmunologico en la habilidad de recordar un agente extraño.

- Ej: Vacunas

INMUNOTERAPIA ESPECIFICA:

Se enfoca en los marcadores de los tumores (tumor markers) o en los antígenos asociados al tumor (TAAs) para específicamente atacar y eliminar las células cancerosas.

- Ej: Anticuerpos Monoclonales, vacunas contra el cancer.

INMUNOTERAPIA NO ESPECIFICA:

No atacan a las células cancerosas únicamente, estimulan una respuesta grande del Sistema inmunologico.

- Ej: citoquinas, interleuquinas y inhibidores del punto de control (checkpoint inhibitors)



CLASES DE INMUNOTERAPIA

- ✓ Anticuerpos Monoclonales (Monoclonal Antibodies)
- ✓ Vacunas (Vaccines)
- ✓ Citoquinas (Cytokines)
- ✓ Terapia Celular Adaptiva (Adoptive cell therapy)
- ✓ Inhibidores del punto control (checkpoint inhibitors)



ANTICUERPOS MONOCLONALES

1. Anticuerpos producidos en el laboratorio
2. Tienen un blanco en especifico
3. Pasivo

Los mas comunmente usados:

- ✓ Rituximab
- ✓ Trastuzumab
- ✓ Bevacizumab



VACUNAS

Tipos de Vacunas:

1. Preventivas

- ✓ Gardasil
- ✓ Cervarix

2. Terapeuticas

- ✓ Sipuleucel-T



CITOQUINAS

1. Mensajero del Sistema inmunologico
2. Ayuda a la respuesta del Sistema celular immune
3. Inmunoterapia no especifica
4. Estimula la produccion de las celulas T

Ejemplos:

- ✓ Interleuquinas
- ✓ Interferons
- ✓ Factor estimulante de macrofagos granulocitos (granulocyte macrophage-colony-stimulating factor)

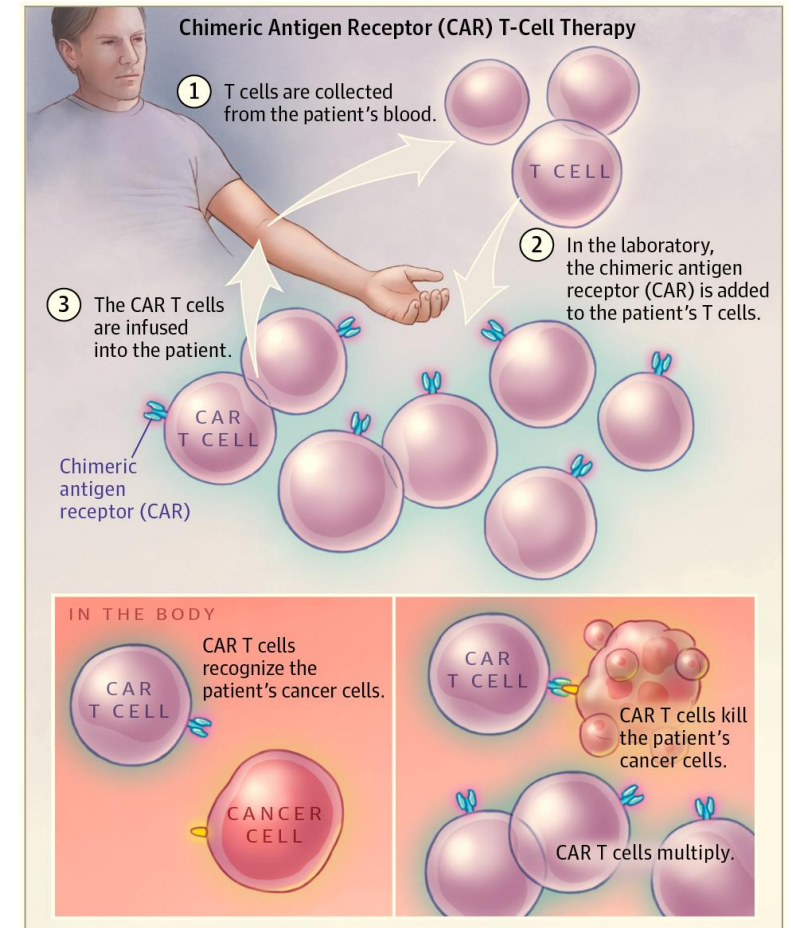


TERAPIA CELULAR ADAPTIVA

- Remueve las células inmunes
- Re-entrena las células T
- Envuelve ingeniería molecular

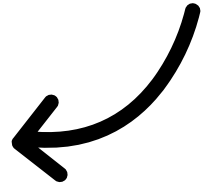
Ejemplo:

- CAR-T therapy

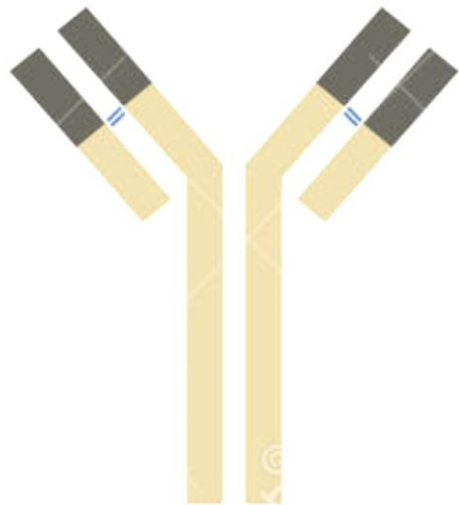


terapia

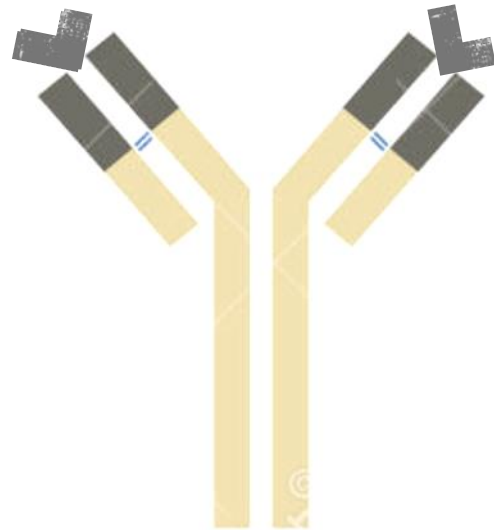
C A R - T



Chimeric
Quimerico

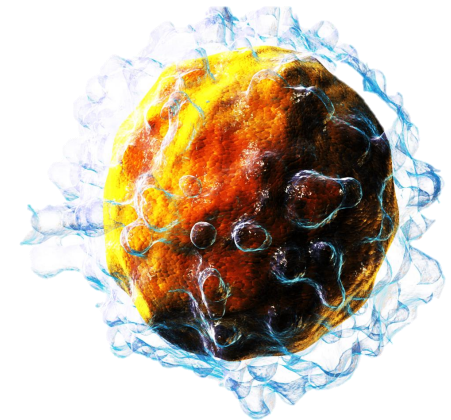


Antigen
Antigeno



Receptor
Receptor

T cells
celulas T



terapia

C A R - T



Chimeric – Quimerico

Denota un organismo que contiene una mezcla de tejidos diferentes, formado por varios procesos como la fusion de embrions en etapa temprana, injerto or mutacion.



terapia

C A R - T



Chimeric – Quimerico

Denota un organismo que contiene una mezcla de tejidos diferentes, formado por varios procesos como la fusion de embrions en etapa temprana, injerto or mutacion.

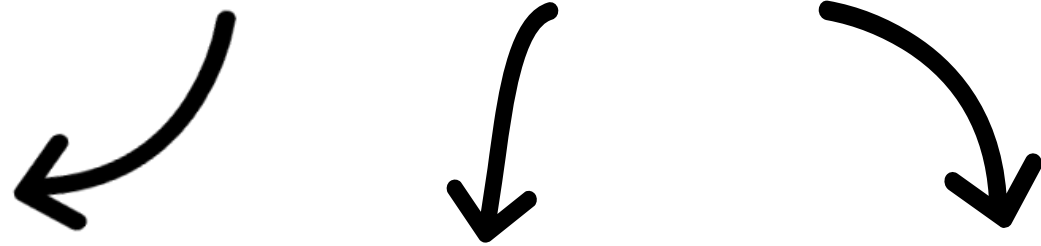
Antigen – Antigeno

Es cualquier sustancia que provoca que el sistema inmunitario produzca anticuerpos contra sí mismo. El sistema inmunitario no reconoce la sustancia, y trata de combatirla.



terapia

C A R - T



Chimeric – Quimerico

Denota un organismo que contiene una mezcla de tejidos diferentes, formado por varios procesos como la fusion de embríos en etapa temprana, injerto or mutacion.

Antigen – Antigeno

Es cualquier sustancia que provoca que el sistema inmunitario produzca anticuerpos contra sí mismo. El sistema inmunitario no reconoce la sustancia, y trata de combatirla.

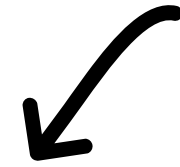
Receptor – Receptor

Region del tejido o molecula, con la capacidad de responder a un neurotransmisor, antigen, or otra sustancia en especifico.



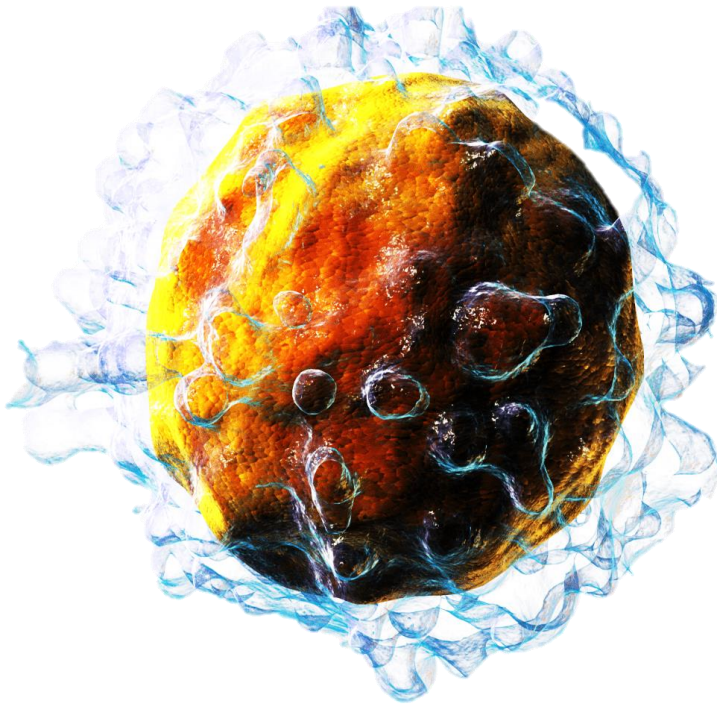
terapia

C A R - T



T cells – Células T

- Son parte del Sistema inmunológico
- Protégé y ayuda al cuerpo a combatir infecciones y el cancer
- Tambien se les conoce como linfocitos T



INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL (CHECKPOINT INHIBITOR)

- Subgrupo de los anticuerpos monoclonales
- Inactivan la restricción del Sistema inmune, lo cual expotencia la actividad de las células T contra el tumor

Ejemplo de algunos inhibidores del punto de control que se expresan en la superficie de las células inmunes son:

- Programmed cell death protein (PD-1)
Pembrolizumab, Nivolumab
- Programmed death ligand (PD-L1)
Atezolizumab
- Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)
Ipilimumab



ADMINISTRATION DE AGENTES INMUNOTERAPEUTICOS

- Conocer la clase de agente a administrar, protocolos, efectos secundarios mas communes
- ONS recomienda manejar la administracion de agentes inmuno-terapeuticos con el mismo nivel de cuidado de los agentes antineoplasicos
- Las precauciones de como manejar estos agentes son especificos a cada droga, por lo que se recomienda verificar la informacion correspondiente con el fabricante.



PREGUNTAS DE PRACTICA

?



¿Cual de los siguientes NO es un efecto secundario comunmente visto en los inhibores del punto de control?

A. Diarrea

B. Dermatitis

C. Endrocrinopatias

☒ D. CINV



Pembrolizumab es un inhibidor del punto de control para tratar NSCLC que expresa positivamente cual de las siguientes pruebas?

- ☒ A. PD-L1
- ☐ B. TKI
- ☐ C. CART-19
- ☐ D. CTLA-4



EFECTOS ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA (irAES)

Ipilimumab (YERVOY)	Nivolumab (OPDIVO)	Pembrolizumab (KEYTRUDA)
Fatiga	Fatiga y dolor musculoesquelético	Fatiga
Diarrea, colitis, y enterocolitis	Pruritus	Endocrinopatía, inflamación de la hipófisis, y diabetes mellitus
Hepatitis*	Neumonitis**	Neumonitis
	Colitis	Hepatitis*
	Hepatitis*	
	Endocrinopatía, inflamación de la hipófisis y diabetes mellitus	

*Función hepática debe ser monitoreada

**Existe una correlación entre el alto nivel PD-L1 presente en el tumor y los efectos adversos



MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA (irAES)

Corticosteroides son la opción predilecta para manejar los efectos secundarios asociados con los inhibidores del punto de control.



MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA (irAES)

Corticosteroides son la opción predilecta para manejar los efectos secundarios asociados con los inhibidores del punto de control.



PREDNISONE





MANAGING ADVERSE REACTIONS during treatment with KEYTRUDA

For suspected immune-mediated adverse reactions, ensure adequate evaluation to confirm etiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, withhold or discontinue KEYTRUDA and administer corticosteroids, as recommended below.¹

PNEUMONITIS
Grade 2: Withhold KEYTRUDA and administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper).
Grade 3 or 4, or recurrent Grade 2: Permanently discontinue KEYTRUDA and administer corticosteroids (see prednisone dose, above).
• Median time to onset: 3.3 months (range: 2 days to 19.3 months) • Median duration: 1.5 months (range: 1 day to 17.2+ months)
COLITIS
Grade 2 or 3: Withhold KEYTRUDA and administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper).
Grade 4: Permanently discontinue KEYTRUDA and administer corticosteroids (see prednisone dose, above).
• Median time to onset: 3.5 months (range: 10 days to 16.2 months) • Median duration: 1.3 months (range: 1 day to 9.7+ months)
HEPATITIS
In patients with HCC:
• Withhold KEYTRUDA for any of the following: – AST or ALT greater than or equal to 5 times upper limit of ULN if baseline less than 2 times ULN; – AST or ALT greater than 3 times baseline if baseline greater than or equal to 2 times ULN; – Total bilirubin greater than 2.0 mg/dL if baseline less than 1.5 mg/dL; or – Total bilirubin greater than 3.0 mg/dL, regardless of baseline levels
Resume in HCC patients when AST or ALT and total bilirubin recover to Grades 0–1 or to baseline.
• Permanently discontinue KEYTRUDA for any of the following: – ALT or AST greater than 10 times ULN; or Child-Pugh score greater than or equal to 9 points; – Gastrointestinal bleeding suggestive of portal hypertension; or – New onset of clinically detectable ascites; or encephalopathy

HEPATITIS (continued)
For non-HCC patients:
• Grade 2 hepatitis: Withhold and administer corticosteroids (initial dose 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper). – Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month* – Resume KEYTRUDA when the immune-mediated adverse reaction remains at Grade 1 or less following corticosteroid taper • Grade 3 or greater hepatitis: Permanently discontinue and administer corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper). • Permanently discontinue KEYTRUDA for any of the following: – In patients without liver metastases, AST or ALT greater than 5 times ULN or total bilirubin greater than 3 times ULN – In patients with liver metastasis and Grade 2 AST or ALT at baseline, with an increase in AST or ALT of 50% or more relative to baseline that persists for at least 1 week
• Median time to onset: 1.3 months (range: 9 days to 21.4 months) • Median duration: 1.8 months (range: 9 days to 20.9+ months)
FOLLOW-UP
Resume treatment with KEYTRUDA when:
• Adverse reaction remains at Grade 1 or less following corticosteroid taper over at least 1 month
Permanently discontinue KEYTRUDA when:
• Any life-threatening adverse reaction occurs • Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions (excluding endocrinopathies controlled with hormone replacement therapy) do not improve to Grades 0–1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA • The corticosteroid dose cannot be reduced to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks • Any Grade 3 (severe) treatment-related or immune-mediated adverse reaction recurs

¹Based on limited data from clinical studies in patients whose immune-related adverse reactions could not be controlled with corticosteroid use, administration of other systemic immunosuppressants can be considered.

AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; ULN = upper limit of normal.

Reference:

<https://www.keytruda.com/static/pdf/keytruda-treatment-guide.pdf>



Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Reference:

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf



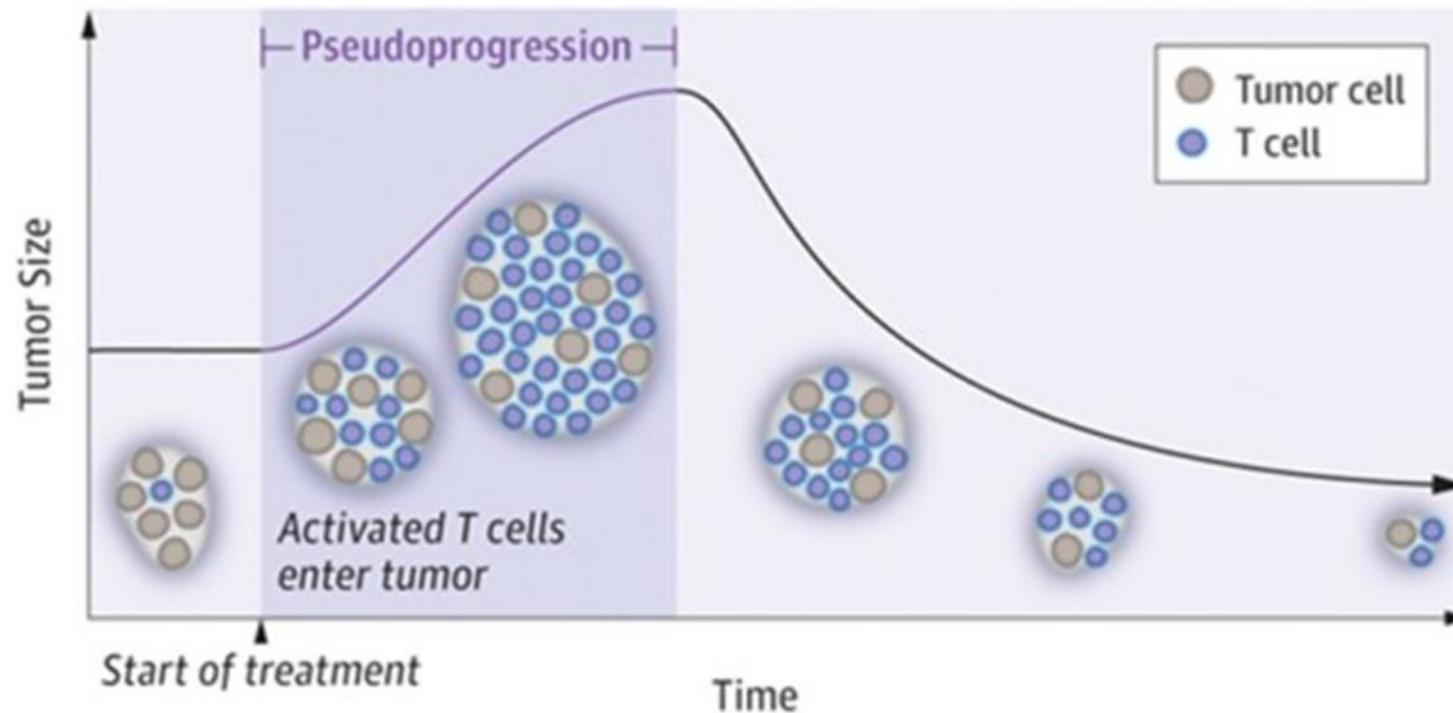
¿Cual de los siguientes es cierto relacionado a la colitis/diarrhea que ocurre con los inhibidores del punto de control comparado con la diarrhea que ocurre con una quimioterapia citotóxica?

- A. Loperamide debe administrarse al empezar la diarrea
- B. Diarrea es esperado como resultado , por lo cual C. Diff no necesita ser considerado.
- C. Corticosteroide es el tratamiento predilecto
- ☒ D. Diarrea usualmente ocurre durante la primera semana de tratamiento.



PSEUDO-PROGRESSION

Response to immune checkpoint inhibitor treatment
with brief increase in tumor size (pseudoprogression)



RECOMENDACIONES

Como enfermeras/os debemos conocer y entender estos nuevos agentes inmunoterapeúticos en términos de:

- Mecanismo de acción
- Consideraciones y procedimientos para su administración
- Conocer los efectos secundarios inmediatos y tardíos
- Conocer las recomendaciones del fabricante



¡Gracias!

Gràcies!

Thank you!

DANKE!

Merci!

你很





REFERENCIAS

- American Cancer Society. (2015). *Cancer immunotherapy*.
- American Society of Clinical Oncology. (2015a). *Understanding immunotherapy*.
- American Society of Clinical Oncology. (2015b). *What is immunotherapy?*
- Balch, C., Atkins, M.B., Fox, B.A., Kaufman, H.L., Kirkwood, J.M., & Smithmier, M. (Eds.). (2014). Patient resource cancer guide: Understanding cancer immunotherapy. *Patient Resources Publishing*.
- Becze, E. (2014). Manage immune-related adverse events associated with cancer immunotherapies. *ONS Connect*.
- Cancer Research Institute. (2015b). What is cancer immunotherapy?
- Cancer Research Institute. (2016). The history and future of cancer immunotherapy.
- Chiou, V.L., & Burotto, M. (2015). Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 3541-3143. doi.10.1200/JCO.2015.61.6870
- Dendreon Corporation. (2013). *Cancer immunotherapy: Fundamental concepts and emerging role*.
- Polovich, M., Olsen, M., & LeFebvre, K. (2014). *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice*. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

