

# DOCUMENT DE POSICIONAMENT

## Efectes adversos gastrointestinals de la immunoteràpia



*L'Acadèmia*  
FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARIS



## **Correspondència**

**Ingrid Ordás**

Servei de Gastroenterologia, Unitat  
de Malaltia Inflamatòria Intestinal,  
Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS,  
CIBEREHD.

## Efectes Adversos Gastrointestinals de la Immunoteràpia

### Coordinadora:

**Ingrid Ordás.** Servei de Gastroenterologia, Unitat de Malaltia Inflamatòria Intestinal, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD.

### Autors:

**Yamile Zabana.** Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, CIBEREHD.

**Virginia Robles.** Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Míriam Mañosa.** Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, CIBEREHD.

**Miriam Cuatrecasas.** Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, CIBEREHD.

**Francisco Rodríguez-Moranta.** Servei de Gastroenterologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.



## Index

1. INTRODUCCIÓ
2. INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC
3. PRESENTACIÓ CLÍNICA
4. DIAGNÒSTIC
5. TRACTAMENT
6. BIBLIOGRAFIA



## 1. INTRODUCCIÓ

Els inhibidors checkpoint són una de les modalitats terapèutiques més prometedores en el tractament del càncer. Són anticossos monoclonals que bloquegen proteïnes checkpoint tant a les cèl·lules T com a les cèl·lules tumorals per tal de realçar la resposta immune davant les cèl·lules tumorals (Ahmed M, World Journal of Gastroenterology 2018).

<b>Taula 1</b>		
<b>Tipus i indicacions dels inhibidors checkpoint</b>		
<b>Inhibidor checkpoint</b>		<b>Indicació</b>
<b>Inhibidors PD-L1</b>	<b>Atezolizumab</b>	Càncer pulmonar de cèl·lula no petita
		Càncer urotelial metastàtic
	<b>Avelumab</b>	Càncer urotelial avançat Càncer de les cèl·lules de Merkel metastàtic
<b>Durvalumab</b>		Càncer urotelial avançat
		Càncer pulmonar de cel·lular no petita
<b>Inhibidors PD-1</b>	<b>Nivolumab</b>	Melanoma
		Carcinoma renal metastàtic
		Càncer urotelial avançat
		Càncer pulmonar de cèl·lula petita amb progressió després de quimioteràpia
		Càncer pulmonar de cèl·lula no petita metastàtic
		Limfoma Hodgkin refractari
		Carcinoma escamós de cap i coll recurrent o metastàtic
	Càncer colorectal amb inestabilitat de microsatèl·lits i reparació ineficient	
	<b>Pembrolizumab</b>	Carcinoma hepatocel·lular
		Melanoma no ressecable
		Càncer pulmonar de cèl·lula no petita metastàtic
		Carcinoma escamós de cap i coll avançat o metastàtic
		Càncer gàstric o de càrdies avançat o metastàtic
Càncer urotelial avançat		
<b>Inhibidors CTLA-4</b>	<b>Ipilimumab</b>	Càncer cervical recurrent o metastàtic
		Limfoma Hodgkin refractari
		Limfoma de cèl·lules B primari refractari
		Melanoma amb afectació limfoide i avançat
		Càncer pulmonar de cèl·lula petita i no petita
<b>Tremelimumab</b>		Càncer renal avançat
		Càncer prostàtic hormona-refractari Càncer colo-rectal metastàtic (junt amb Nivolumab)
		Encara no aprovat per la FDA

Les proteïnes checkpoint més comuns són:

- Antígen 4 citotòxic associat a limfòcits T (CTLA-4)
- Receptors de la proteïna de mort cel·lular programada 1 a la superfície dels limfòcits T, B, natural killers, monòcits i cèl·lules dendrítiques (PD-1)
- Lligand proteic 1 de mort cel·lular programada (PD-L1) i lligand proteic 2 de mort cel·lular programada (PD-L2) en teixits sans i cèl·lules hematopoètiques i tumorals.

Els inhibidors checkpoint són, per tant, anticossos monoclonals davant les proteïnes CTLA-4, PD-1 o PD-L1. Al bloquejar les molècules immunosupressores generen un impuls immunològic enfront les cèl·lules neoplàsiques. Els inhibidors disponibles a l'actualitat i les seves indicacions es descriuen a la taula 1.

## **2. INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC DELS EFECTES ADVERSOS GASTROINTESTINALS DE LA IMMUNOTERÀPIA**

La utilització d'aquests fàrmacs s'ha relacionat a esdeveniments adversos immuno-relacionats (EAIR) de caire inflamatori fonamentalment a pell, glàndules endocrines, fetge i el tracte digestiu. S'han reportat EAIR fins a un 85% (Horvat T, *Journal of Clinical Oncology*, 2015) de pacients tractats amb ipilimumab i fins el 70% dels tractats amb inhibidors anti-PD-1 (Michot J.M., *European Journal of Cancer*, 2016). A nivell del tracte digestiu la diarrea (35,4% pels anti-CTLA-4, 13,7% pels anti-PD-1) i la colitis (9,1% pels anti-CTLA-4, 1,6% pels anti-PD-1) són els EAIR més freqüents, augmentant la seva incidència (14%) amb tractaments combinats (Soularue E, *Gut*, 2018). S'han descrit també casos de colitis microscòpica posterior a l'ús tant de pembrolizumab com d'ipilimumab.

Els EAIR són habitualment més greus en els pacients tractats amb els inhibidors anti-CTLA-4 en comparació amb els anti-PD-1 i PD-L1. No obstant, fins a un 10% dels pacients tractats amb inhibidors anti-PD-1 poden tenir esdeveniments greus i fins i tot amb risc vital (Champiat S, *Annals of Oncology*, 2016). El temps d'aparició de la clínica oscil·la entre un a sis mesos després de l'administració de la immunoteràpia, tot i que la diarrea pot aparèixer immediatament després de la primera dosi d'ipilimumab (Beck K, *Journal of Clinical Oncology*, 2006). Amb els inhibidors anti-CTLA-4 la probabilitat d'EAIR és dosi depenent, no així en les altres molècules.

S'han identificat diversos factors de risc que poden afavorir l'aparició dels EAIR (Champiat S, *Annals of Oncology*, 2016; Soularue E, *Gut*, 2018) a nivell del tracte digestiu com ara la història familiar i personal de malalties autoimmunes, concretament la malaltia inflamatòria intestinal, la celiaquia o la pancreatitis. Altres factors de risc rellevants per l'aparició dels EAIR són el grau d'infiltració tumoral així com el tipus de tumor, sent més freqüent els EAIR en tracte digestiu en pacients tractats per un melanoma (Khoja L, *Annals of Oncology*, 2017). El microbioma intestinal sembla ser fonamental per l'aparició d'enterocolitis, així pacients amb un nivell baix de Bacteroidetes (Dubin K, *Nature Communications*, 2016) i alt de Firmicutes (Chaput N, *Annals of Oncology*, 2017) tenen més risc de desenvolupar colitis per ipilimumab. Per últim, s'ha de tenir en compte les medicacions concomitants com l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals i el major risc de colitis per ipilimumab (Marthey L, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016).

### 3. PRESENTACIÓ CLÍNICA

Els efectes adversos en els assajos oncològics es regeixen de forma genèrica segons la nomenclatura de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 6) (Haanen J.B., Semin Oncol, 2015). Aquest model descriu la toxicitat i en categoritza la gravetat partint de criteris clínics (taula 2).

<b>Taula 2</b>				
<b>Avaluació de la gravetat de la diarrea i la colitis</b>				
	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
<b>Diarrea</b>	Augment de <4 deposicions/d*	Augment de 4-6 deposicions/d*	Augment de $\geq 7$ deposicions/d* incontinència; hospitalització; limitació per activitats bàsiques de la vida diària	Conseqüències que posen en perill la vida; intervenció urgent (per xoc hipovolèmic p.ex.)
<b>Colitis</b>	Asimptomàtic	Dolor abdominal, moc o sang a la femta	Dolor abdominal greu o persistent, febre, ili paralític, signes d'irritació peritoneal	Conseqüències que posen en perill la vida; Indicació d'intervenció urgent (perforació, hemorràgia greu, isquèmia, necrosi o megacòlon tòxic)

\* respecte al basal

En un estudi recent, la simptomatologia més freqüent reportada va ser la diarrea (95%), seguida del dolor abdominal (94%), l'hematoquèzia (38%) i la simptomatologia alta (33%). Es va descriure enterocolitis aguda en el 88% dels casos i colitis microscòpica en el 7.5%. Les lesions altes identificades van consistir en esofagitis (12%), gastritis (57%) i duodenitis (19%) (De Malet A, European Journal of Cancer, 2019). En una altra sèrie es va detectar afectació endoscòpica alta en el 66% i les alteracions histològiques van arribar al 88% (Beck K.E., Journal of Clinical Oncology, 2006). Pel que fa a la localització de la inflamació en els casos d'enterocolitis, en el 92% la inflamació afectava la zona del recte-sigma i en el 61% es tractava d'una colitis extensa. En relació al curs clínic temporal de l'enterocolitis aguda, s'ha descrit una mitjana de temps des de la primera dosi d'immunoteràpia fins a l'aparició de la clínica de 1.3 mesos de manera global, 1.1 mesos pels anti-CTLA-4, 3.4 mesos pels antiPD-1 i 0.9 mesos per a la seva combinació (De Malet A, European Journal of Cancer, 2019). D'altra banda, la durada de la clínica d'enterocolitis s'ha establert en una mitjana de 1.4 mesos de manera global, sent de 3.5 mesos per la colitis

microscòpica i de 1.8 mesos per a l'afectació del tracte digestiu superior (De Malet A, European Journal of Cancer, 2019). Pel que fa a l'evolució a la cronicitat d'aquest tipus de toxicitat, és a dir, el desenvolupament d'una enterocolitis crònica, no s'ha descrit cap cas. La taxa de recurrència després de la represa d'immunoteràpia oscil·la entre el 6 i el 23% (De Malet A, European Journal of Cancer, 2019). La taxa de complicacions pot arribar a ser del 36% en forma d'abscessos, estenosi, perforació, o hemorràgia. En relació amb la mortalitat s'han reportat taxes de fins el 37% (Wang Y, JAMA Oncology, 2019).

L'espectre de gravetat descrit segons la nomenclatura de la CTCAE és ampli i inclou des de la diarrea lleu autolimitada a l'afectació inflamatòria severa (colitis fulminant) amb risc de complicacions greus (perforació o hemorràgia digestiva). La diarrea severa inclou els graus 3 o 4, així com els graus 1 o 2 acompanyats de deshidratació, febre, taquicàrdia o hematoquèzia. La valoració clínica i la identificació de la diarrea d'origen inflamatori són fonamentals per a un abordatge i tractament adequats. És important diferenciar la diarrea de causa inflamatòria de la no inflamatòria per les implicacions pronòstiques.

### **Malaltia inflamatòria intestinal i immunoteràpia**

És important destacar que les malalties autoimmunes són un criteri formal d'exclusió dels assajos clínics i, per tant, la informació de toxicitat per immunoteràpia en pacients afectats de malaltia inflamatòria intestinal és limitada i se'n deriva de sèries en ambdós casos. En dos estudis s'aglutinen 9 casos de malaltia de Crohn i colitis ulcerosa (Kähler K.C., Cancer Immunol Immunother, 2018; Johnson D.B., JAMA Oncology, 2016). Tots són asimptomàtics o mínimament simptomàtics a l'inici del tractament amb ipilimumab i sense estudi endoscòpic previ a l'inici del tractament. Tres van desenvolupar una exacerbació de la malaltia després de l'inici d'ipilimumab, un desembocant en colectomia, un altre cas amb resposta a corticoides i un tercer requerint tractament amb infliximab. L'estimació global d'exacerbació s'ha establert en un 30%.

## **4. DIAGNÒSTIC**

No hi ha un algorisme diagnòstic específic per la colitis induïda per immunoteràpia. La correlació clínica i la història prèvia d'immunoteràpia són essencials com en qualsevol altra colitis relacionada amb fàrmacs. Les característiques histològiques de la colitis associada a immunoteràpia no són específiques i poden imitar altres formes de colitis com ara la colitis infecciosa, la malaltia inflamatòria intestinal, la colitis isquèmica i altres relacionades amb fàrmacs. Per tant, el diagnòstic definitiu de la colitis induïda per immunoteràpia es basa en la correlació clínica amb l'administració del fàrmac, l'avaluació endoscòpica i la histologia (Haneen J.B., Ann Oncol, 2017).

### **Laboratori**

Davant un pacient sota tractament amb immunoteràpia que presenta simptomatologia suggestiva de colitis el primer que s'ha de fer és descartar una causa infecciosa. Les proves inicials de diagnòstic han d'incloure anàlisis de femta per enteropatógens bacterians, paràsits i toxina de Clostridium difficile (Haneen J.B., Ann Oncol 2017; Puzanov I, J Immunother Cancer 2017). Pot ser



útil disposar d'una serologia de Citomegalovirus (CMV) donat que la colitis per CMV és una reactivació. El diagnòstic diferencial de diarrea en pacients tractats amb immunoteràpia també ha d'incloure altres efectes adversos associats a la immunoteràpia com l'hipertiroidisme induït o la malaltia celíaca.

Analíticament, els pacients poden presentar alteracions hidroelectrolítiques, anèmia, augment de la proteïna C reactiva (PCR) i hipoalbuminèmia (Marthey L, J Crohns Colitis, 2016). La calprotectina fecal és un marcador amb elevada sensibilitat i especificitat pel diagnòstic d'inflamació intestinal sent útil doncs per distingir la diarrea inflamatòria de la no inflamatòria, però no és específica per a la colitis induïda per immunoteràpia.

### **Diagnòstic endoscòpic**

L'endoscòpia és la prova clau per establir el diagnòstic de colitis induïda per immunoteràpia permetent establir la gravetat i extensió de la malaltia. Està indicada en pacients amb diarrea persistent de grau 2 o superior. La majoria dels pacients presenten afectació de recte i sigma, per tant, amb una sigmoidoscòpia en general és suficient per fer el diagnòstic (Wright A.P., Aliment Pharmacol Ther, 2019). Tot i així, en alguns pacients, les lesions afecten només la part proximal del còlon o tenen una distribució segmentària. Un estudi de 39 pacients amb enterocolitis induïda per immunoteràpia va demostrar que en el 97% hi havia afectació del recte i/o sigma, s'evidencià una colitis extensa en un 66% dels casos, i una afectació de distribució segmentària en el 55%. En pacients sotmesos a ileoscòpia, la ileïtis es va confirmar en un 20% (Marthey L.J., Journal of Crohn's and Colitis, 2016). En el cas de que la mucosa del còlon sigui macroscòpicament normal cal fer sempre biòpsies per descartar la colitis microscòpica. Les troballes macroscòpiques de l'endoscòpia són variables, però sovint inclouen exsudació, pèrdua del patró vascular, mucosa edematosa o granular, eritema, aftes i ulceracions. Dos estudis han correlacionat la presència d'úlceres i l'afectació pancolònica amb la refractarietat a esteroides, un ús més freqüent d'infliximab o vedolizumab i estades hospitalàries més llargues (Abu-Sbeih H, J Immunother Cancer, 2018).

### **Diagnòstic radiològic**

La tomografia computeritzada (TC) és útil per descartar complicacions com la perforació i el megacolon tòxic, així com per establir l'extensió de la colitis. Els resultats de TC a 16 pacients tractats amb ipilimumab van mostrar que el 75% dels pacients tenien patrons de colitis difusa i el 25% de colitis segmentària. Altres troballes radiològiques associades a la colitis induïda per immunoteràpia inclouen la infiltració del mesenteri i el engruïment de la paret intestinal (Kim K.W., Am J Roentgenol, 2013). La TC de forma aïllada no és suficient per establir el diagnòstic de colitis donat que té una alta taxa falsos negatius i una sensibilitat baixa.

## Diagnòstic histològic

### Gastroduodenitis induïda pels inhibidors checkpoint

Els inhibidors checkpoint també poden afectar el tracte gastrointestinal superior. Histològicament, les biòpsies presenten una discreta disminució de la longitud de les vellositats intestinals, amb un augment del nombre de limfòcits intraepitelials, així com un dens infiltrat limfoplasmocitari a la làmina pròpia. Ocasionalment s'observa criptitis focal i un augment de cossos apoptòtics (Gonzalez R.S., Histopathology, 2017) Aquests canvis s'assemblen als observats a la malaltia de l'empelt contra l'hoste o a la malaltia inflamatòria intestinal crònica.

## Característiques patològiques de la colitis anti-PD-1

### Colitis activa amb apoptosi i atròfia de criptes

El patró de lesió més freqüent és una colitis activa caracteritzada per criptitis neutrofílica amb microabscessos de cripta compostats per neutròfils. També s'observa apoptosi de les cèl·lules epitelials de la cripta amb microabscessos apoptòtics. Aquestes últimes característiques recorden a altres colitis amb marcada apoptosi com la malaltia de l'empelt contra l'hoste, algunes colitis induïdes per fàrmacs i enteropaties autoimmunes. Aquest patró és similar als canvis observats a la colitis per anti-CTLA-4, sobretot per ipilimumab (Chen J.H., Am J Surg Pathol, 2017; Verschuren E.C., Clin Gastroenterol Hepatol 2016).

En alguns pacients amb colitis per anti-PD-1 recurrent es veuen signes de cronicitat (limfoplasmocitosis basal, expansió mononuclear de la làmina pròpia, irregularitat arquitectònica de les criptes i ocasionalment metaplàsia de cèl·lules de Paneth) que fan plantejar el diagnòstic diferencial amb la malaltia inflamatòria intestinal. Aquests casos també tenen apoptosi prominent i atròfia de criptes, trets rars a la malaltia inflamatòria intestinal. Donat que hi ha trets morfològics comuns per a diferents etiologies, és clau tenir informació del context clínic per arribar a un diagnòstic correcte. És molt important que el patòleg conegui que la colitis per anti-PD-1 pot ser recurrent i que fins i tot pot aparèixer molts mesos després que el pacient hagi deixat de rebre agents anti-PD-1. Tot i que en aquest escenari pot ser difícil demostrar de forma taxativa que la colitis es deu al tractament previ amb agents anti-PD-1, els patòlegs haurien de suggerir aquesta possibilitat diagnòstica, especialment quan hi ha marcada apoptosi, enlloc d'afavorir un nou diagnòstic de malaltia inflamatòria intestinal (Chen J.H., Am J Surg Pathol, 2017).

### Colitis microscòpica

Amb menys freqüència s'observa un patró similar a la colitis limfocítica i ocasionalment colitis amb trets de colitis col·làgena (Chen J.H., Am J Surg Pathol, 2017; Baroudjian B, Melanoma Res, 2016). El patró de colitis limfocítica és també una manifestació del tractament amb anti-CTLA-4 (Garcia-Varona A, Inflamm Bowel Dis, 2013).

Existeixen casos amb característiques mixtes dels dos patrons principals, però el signe més característic és l'augment d'apoptosi, que també es veu amb el patró de colitis limfocítica.

### **Diagnòstic histològic diferencial de la colitis per anti-PD-1**

El diagnòstic diferencial de la colitis activa amb patró d'apoptosi ha d'incloure altres causes de colitis amb apoptosi destacada, com ara infeccions (principalment CMV), malaltia aguda de l'empelt contra l'hoste, enteropatia autoimmunitària, i farmacològica (micofenolat, 5-fluorouracil, metotrexat, capecitabina). En un context d'immunoteràpia, es recomana excloure sistemàticament la colitis per CMV.

## **5. TRACTAMENT**

Totes les recomanacions disponibles i les directrius publicades respecte al tractament de les colitis immunomediades es basen en l'opinió i/o consens d'experts fonamentats en dades limitades d'estudis observacionals i sèries de casos. Davant la manca d'evidència clínica s'assumeixen alguns criteris utilitzats en la malaltia inflamatòria intestinal. Actualment, les decisions terapèutiques es guien per l'avaluació de la gravetat dels símptomes. Encara que ja s'ha comentat, s'ha de remarcar la importància de descartar una causa infecciosa. Els controls microbiològics s'han de realitzar sistemàticament fins i tot en aquells pacients amb control ambulatori.

### **Avaluació de la gravetat**

Com ja s'ha comentat prèviament, la guia clínica de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), utilitza la terminologia estandarditzada per reaccions adverses a fàrmacs CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Haanen J.B., Semin Oncol, 2015) per determinar la gravetat de la toxicitat gastrointestinal i orientar el seu tractament (taula 2 prèviament descrita). L'anamnesi ha d'incloure el nombre i consistència de les deposicions, la presència de sang a la femta, la intensitat del dolor abdominal, els signes de deshidratació i la presència de peritonisme.

**Diarrea o colitis grau 1:** en la colitis lleu serà suficient recomanar hidratació i antidiarreics (loperamida vs racecadotril) com a tractament de suport. L'avaluació i control clínic serà ambulatori. En aquests casos, es pot continuar la immunoteràpia amb vigilància estreta. La participació d'un gastroenteròleg en aquest escenari és prescindible. En cas de persistència o empitjorament dels símptomes, el tractament amb immunoteràpia s'ha de suspendre temporalment i el tractament serà el de la diarrea grau 2. És recomanable contactar amb el servei de digestiu si els símptomes empitjoren o persisteixen més enllà d'una setmana. En cas que la diarrea millori (grau 0-1) podria reiniciar-se la immunoteràpia.

**Diarrea o colitis grau 2:** Els pacients amb signes de colitis grau 2 (taula 2) necessitaran tractament amb esteroides sistèmics per via oral. La taxa de resposta al esteroides és elevada (80%). El maneig també serà ambulatori. Es recomana fer una colonoscòpia amb biòpsies múltiples per confirmar l'activitat endoscòpica i histològica, encara que aquesta no hauria de retardar l'inici dels corticoides. En cas de que l'endoscòpia ni la histologia corroborin la presència d'inflamació de la mucosa i ja s'hagin començat els esteroides, aquests es

podran suspendre amb seguretat, si el període de tractament és inferior a dues setmanes. Com a pauta d'esteroides, es pot fer servir prednisona oral 1mg/kg/dia. Alguns autors recomanen 2 mg/kg/dia en casos de malaltia greu encara que el benefici de dosis superiors no estigui ben justificada, principalment per l'elevada taxa d'efectes adversos associats a dosis altes de corticoides i a que actualment disposem d'alternatives de tractament amb menys efectes secundaris (infliximab, vedolizumab). Durant els 2 a 5 dies després de l'inici del tractament, es monitoritzaran de forma estreta els símptomes. En cas d'una bona resposta clínica, es disminuirà progressivament la dosi durant un període d'un o dos mesos (reduint 5-10 mg setmanalment fins a la seva retirada). La utilització d'esteroides sistèmics implica l'administració de suplementes de calci i vitamina D. En cas d'absència de milloria més enllà dels primers 3-5 dies, o si es produeix un deteriorament clínic, es tractarà com la diarrea o colitis grau 3.

Els esteroides amb baixa biodisponibilitat sistèmica han estat poc estudiats. En el cas de la budesonida, malgrat el seu millor perfil de seguretat i baixa taxa d'efectes sistèmics, el seu ús en aquest context actualment no està recomanat. Cal destacar com a excepció el tractament de la colitis microscòpica. En aquest cas, l'ús de budesonida (9mg/dia) és el tractament d'elecció (Soularue E, Gut, 2018). No es disposa de dades respecte a la utilització de tractaments tòpics.

**Diarrea o colitis grau 3 i 4:** Aquesta situació clínica requereix que el pacient sigui hospitalitzat en una unitat amb experiència en colitis inflamatòria i amb una bona coordinació entre oncòlegs i digestòlegs. En aquest escenari clínic la immunoteràpia s'ha de suspendre. Si el pacient mostra signes de toxicitat i/o peritonitis, s'ha de fer un TC abdominal per descartar perforació. Si no hi ha sospita de perforació (o aquesta s'ha descartat), es sol·licitarà una rectosigmoidoscòpia. No hi ha dades respecte a la utilitat dels antibiòtics en aquest escenari encara que es podria plantejar el seu ús en cas de colitis greu. De manera anàloga a altres tipus de colitis greus, els derivats de la morfina (inclosa la loperamida) estan contraindicats pel risc de precipitar un megacòlon tòxic. A més, cal corregir la deshidratació i els trastorns hidroelectrolítics així com fer una avaluació de les necessitats nutricionals. Els pacients amb colitis immunomediades tenen un augment del risc de malaltia tromboembòlica tant per la pròpia colitis com per la neoplàsia subjacent. Per tant, es realitzarà profilaxis amb heparina baix pes molecular.

### ***Colitis corticorefractària***

Els pacients amb colitis corticorefractària (manca de milloria després de 3-5 dies de metilprednisolona intravenosa), han de rebre tractament de rescat. No hi ha dades respecte a la utilitat de la ciclosporina en aquest escenari clínic. El tractament més avaluat en aquesta situació és infliximab (Johnson D.H, J Immunother Cancer, 2018). L'exposició a infliximab no sembla empitjorar la supervivència global en aquest context de neoplàsia (Arriola E, Clin Cancer Res, 2015). Habitualment, és necessari una dosi única de 5mg/kg d'infliximab per assolir la remissió clínica (Marthey L, J Crohn's Colitis, 2016). En cas de manca de resposta a la primera dosi d'infliximab o de reaparició dels símptomes després d'una resposta inicial, podrien ser necessàries infusions addicionals. Quan la inflamació continua activa i no s'identifica una causa alternativa es recomana una

segona dosi d'infliximab als 14 dies de la primera infusió. En casos seleccionats, si es sospita que la manca/pèrdua de resposta és deguda a factors farmacocinètics (elevada càrrega inflammatòria, pèrdues colòniques o baixos nivells d'albumina), es pot avançar a la segona infusió i/o administrar una dosi superior (10 mg/kg) [Samaan M.A., Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018].

Una alternativa als anti-TNF és el vedolizumab (anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ ), fàrmac aprovat pel tractament de la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa. Vedolizumab té un efecte terapèutic d'inici gradual (inici d'acció més lent comparat amb infliximab). Les dades d'eficàcia en colitis immunomediada són del 67%-95% amb una mitjana d'infusions necessàries de 3 [Abu-Sbeih H, J Immunother Cancer, 2018].

**Colitis refractària a biològics:** És una situació poc freqüent però molt greu. Es recomana contactar amb cirurgia especialitzada en malaltia inflammatòria intestinal de manera precoç per una avaluació conjunta. En cas de manca de resposta a infliximab i/o vedolizumab o si es produeix una perforació, s'indicarà la intervenció quirúrgica (habitualment una colectomia subtotal amb ileostomia temporal).

### Seguiment

Una vegada s'ha assolit la remissió clínica, es pot suspendre el tractament biològic i retirar els esteroïdes lentament. Es recomana un curs perllongat de 2 a 3 mesos per a aquells pacients amb símptomes inicialment greus.

Es podria plantejar el reinici de la immunoteràpia en cas de que es compleixin els següents requisits:

- 1) Desaparició dels símptomes gastrointestinals.
- 2) La dosi de prednisona s'ha pogut reduir a  $\leq 10$  mg/dia sense necessitat d'afegir cap altre tractament immunosupressor de manteniment.
- 3) El benefici de la immunoteràpia supera els riscos potencials.

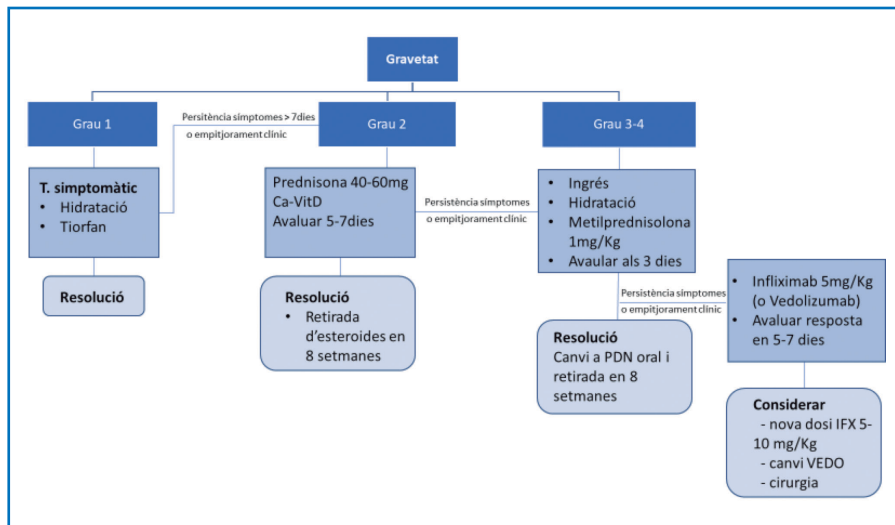
El tractament s'ha de suspendre de manera definitiva en aquets casos:

- 1) Diarrea o colitis grau 4.
- 2) Diarrea o colitis grau 3 recurrent.
- 3) Diarrea grau 2 que no es resol després de 3 mesos de tractament.

La probabilitat de reaparició de la colitis associada amb la immunoteràpia és més freqüent amb els anti-CTLA-4 (44%) que amb els anti-PD1/L1 (34%). És més probable si es va requerir tractament biològic de rescat, si la primera complicació va ser d'aparició precoç o si la durada dels símptomes va ser perllongat.

L'educació del pacient és molt important en el tractament precoç de les colitis immunomediades donat que disminueix el retard diagnòstic i disminueix la probabilitat de que apareguin complicacions [Champiat S, Ann Oncol, 2016]. La col·laboració entre oncòlegs i gastroenteròlegs és fonamental pel diagnòstic, tractament i seguiment de la colitis immunomediada.

Figura 1. Esquema de tractament de la colitis immunomediada.



## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed M. Checkpoint inhibitors: What gastroenterologists need to know. *World Journal of Gastroenterology* 2018; 24(48), 5433–5438.
2. Horvat T.Z., C Momtaz, P., Postow, M. A., 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. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(28), 3193–3198.
3. Michot J.M., Bigenwald, C., Champiat, S., et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer* 2016; 54, 139–148.
4. Soularue E, Lepage P, Colombel, J. F., et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Gut* 2018; 67(11), 2056–2067.
5. Beck K.E., Blansfield, J. A., Tran, K. Q., et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(15), 2283–2289.
6. Champiat S, Lambotte, O., Barreau, E., et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Annals of Oncology* 2016; 27(4), 559–574.

7. Khoja L, Day, D., Wei-Wu Chen, T., et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Annals of Oncology* 2017; 28(10), 2377–2385.
8. Dubin K, Callahan, M. K., Ren, B., et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nature Communications* 2016; 7, 10391.
9. Chaput N, Lepage, P., Coutzac, C., et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Annals of Oncology* 2017; 28(6), 1368–1379.
10. Marthey L, Mateus, C., Mussini, C., et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 10(4), 395–401.
11. Haanen JB, Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol* 2015;42:423–8.
12. De Malet A, Antoni G, Collins M, et al. Evolution and recurrence of gastrointestinal immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* 2019; 1(106):106–14.
13. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis
14. *JAMA Oncology*, 2019;5(7):1008-1019.
15. Kähler K.C., Eigentler T.K., Gesierich A, et al. Ipilimumab in metastatic melanoma patients with pre-existing autoimmune disorders. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67(5):825–34.
16. Johnson D.B., Sullivan R.J., Ott P.A., et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncology* 2016;2(2):234.
17. Haneen J.B., Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28[suppl 4]:119-142.
18. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune check- point inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95.
19. Wright A.P., Piper M.S., Bishu S, Stidham R.W. Systematic review and case series: flexible sigmoidoscopy identifies most cases of checkpoint inhibitor-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1474-1483.
20. Abu-Sbeih H, Ali F.S., Luo W, Qiao W, Raju G.S, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer* 2018;6:95.

21. Kim K.W., Ramaiya N.H., Krajewski K.M., et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *Am J Roentgenol* 2013;200:468-74.
22. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, et al. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology* 2017; 70: 558-67.
23. Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, Masia R. Histopathologic Features of Colitis Due to Immunotherapy With Anti-PD-1 Antibodies. *Am J Surg Pathol*. 2017 May;41(5):643-654.
24. Arriola E, Wheeler M, Karydis I, Thomas G, Ottensmeier C. Infliximab for ipilimumab-related colitis-letter. *Clin Cancer Res* 2015;21(24):5642-3.
25. Samaan M.A., Pavlidis P, Papa S, Powell N, Irving P.M. Toxicidad gastrointestinal de los inhibidores del punto de control inmunitario: desde los mecanismos hasta el manejo. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(4): 222-34.
26. Johnson D.H., Zobniw C.M., Trinh V.A., et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis *J Immunother Cancer* 2018;7(1):107.
27. Abu-Shei H, Ali F.S., Alsaadi D, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multicenter study. *J Immunother Cancer* 2018;5(6):142.





## Secretaria Tècnica



**L'Acadèmia**

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



**Sr. Enric Clarella**

**L'Acadèmia. Departament d'Activitats i Congressos**

Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

Tel. 932 031 852 • Fax 932 123 569

enricclarella@academia.cat

www.scdigestologia.org

### Documents publicats

- |  |             |   |
|--|-------------|---|
|  | <b>2011</b> | Utilitat Diagnòstica del Fibroscan®<br>Utilitat Diagnòstica de la Càpsula Endoscòpica   |
|  | <b>2012</b> | Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1<br>Sedació a l'Endoscòpia Digestiva   |
|  | <b>2013</b> | Maneig de l'Hemorràgia Digestiva per Hipertensió Portal<br>Recomanacions pel Maneig de l'Hemorràgia Digestiva Baixa Aguda   |
|  | <b>2014</b> | Valoració i Tractament de la Pancreatitis Aguda<br>Recomanacions pel Maneig del Fetge Gras no Alcohòlic   |
|  | <b>2015</b> | Recomanacions per l'Avaluació i Tractament del Pacient Cirròtic Crític<br>Diarrea Crònica: Definició, Classificació i Diagnòstic  |
|  | <b>2016</b> | Hemorràgia Digestiva Alta No Deguda a Hipertensió Portal<br>Malalties Hepàtiques Autoimmunes  |
|  | <b>2017</b> | Recomanacions per al Maneig de les Malalties Vasculares Hepàtiques<br>Actualització en el Tractament de la Infecció per <i>Helicobacter pylori</i>  |
|  | <b>2018</b> | Maneig de la Insuficiència Hepàtica Aguda Greu<br>Diagnòstic i Tractament de la Síndrome de l'Intestí Irritable   |
|  | <b>2019</b> | Actualització del calendari vacunal en pacients no oncològics<br>amb malalties inflamatòries cròniques en tractament amb<br>immunosupressor i/o biològic<br>Vies Clíniques Malalties Hepàtiques<br>Abordatge inicial de les malalties funcionals digestives   |
|  | <b>2020</b> | Selecció del donant per a la transferència de microbiota fecal<br>Epidemiologia, etiologia, diagnòstic i tractament de la pancreatitis<br>crònica<br>Efectes Adversos Gastrointestinals de la Immunoteràpia<br>Efectes Adversos Hepàtics de la Immunoteràpia i el seu impacte en<br>el maneig de Pacients amb Carcinoma Hepatòcel·lular |