

3^a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLÓGICO**



Bilbao

**12-13
junio
2025**

**Carcinoma de endometrio pMMR:
eficacia y toxicidad de lenvatinib – pembrolizumab**
María Jesús Salas Jiménez
Residente de Cuarto Curso en el H. U. Cruces



3^a

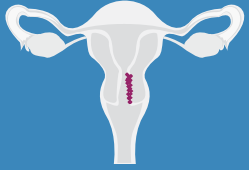
Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLÓGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

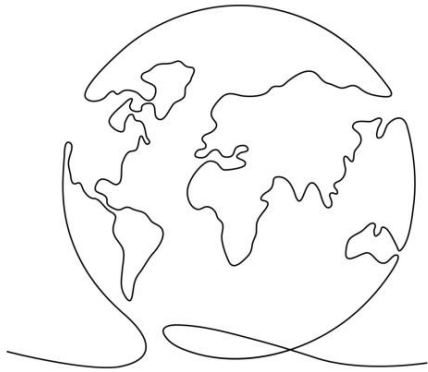
Índice

1. Introducción
2. Caso clínico 1
3. Caso clínico 2
4. Conclusiones

Introducción



Sexto cáncer más comúnmente diagnosticado entre las mujeres en todo el mundo¹



En el mundo: 2^a
neoplasia
ginecológica más
frecuente

En España: 1^a
neoplasia
ginecológica más
frecuente



Incidencia y prevalencia en aumento



^aTasas estandarizadas por edad de cánceres del cuerpo del útero para mujeres de todas las edades.

1. Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249. 2. World Health Organization. Cancer Tomorrow. Estimated number of new cases from 2022 to 2045, Incidence, Females, age [0-85+] Corpus uteri. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?sexes=2&cancers=24&types=0>. Último acceso: abril de 2024. 3. World Health Organization. Cancer Tomorrow. Estimated number of deaths from 2022 to 2045, Mortality, Females, age [0-85+] Corpus uteri. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?sexes=2&cancers=24&types=1>. Último acceso: abril de 2024.

Caso clínico 1: Carmen

63 años

Sin comorbilidades. No cirugías previas ni tratamiento habitual.

Debut: metrorragia postmenopáusica y pérdida de peso.



Caso clínico 1: Carmen



Exploración física y pruebas complementarias:

- Exploración pélvica: masa palpable.
- Ecografía transvaginal: masa endometrial que se extiende hacia anejo izquierdo.
- Biopsia endometrial: **carcinoma seroso de endometrio.**

Caso clínico 1: Carmen



-> Estadio III A de FIGO, pMMR, p53 mutado.

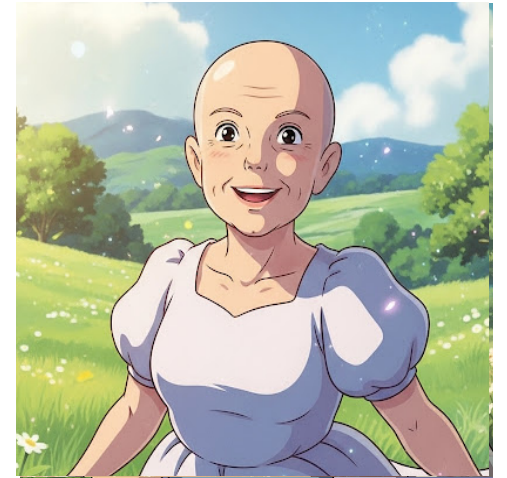
Cirugía y
estadiaje
quirúrgic

O
Histerectomía y doble
anexectomía



Caso clínico 1: Carmen

-> Estadio III A de FIGO, pMMR, p53 mutado.



Cirugía y
estadiaje
quirúrgic
o

Quimio

Braqui

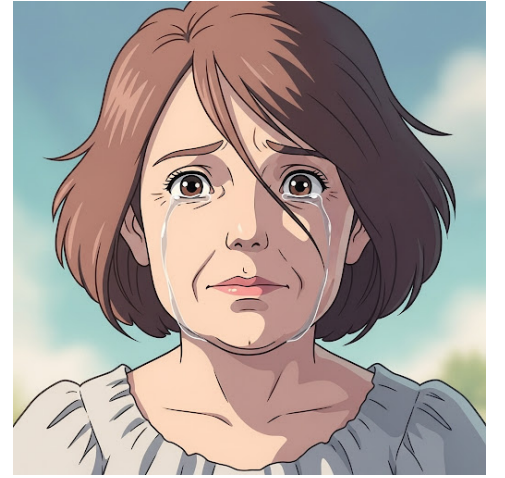
Radio
externa

Caso clínico 1: Carmen

A los 7 meses presenta distensión abdominal, astenia y síndrome general.



Caso clínico 1: Carmen



A los 7 meses presenta distensión abdominal, astenia y síndrome general.

→ TC CTAP: **recidiva de la enfermedad**: múltiples lesiones hepáticas.

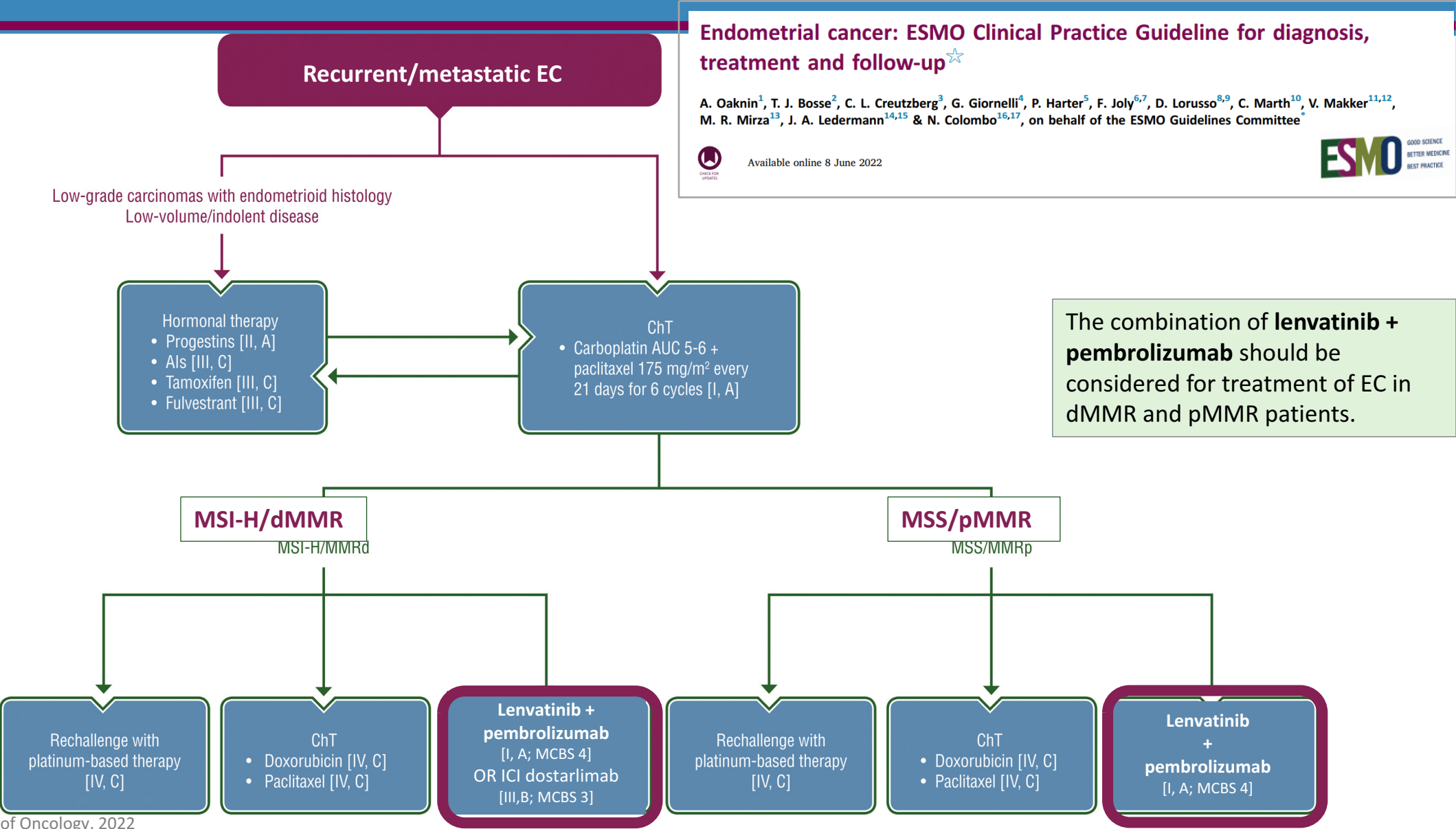
→ BAG hepática confirmatoria.

ESMO Guidelines 2022: Metastatic EC

Rationale

Guidelines

ESMO-MCBS





KEYNOTE-775/ESTUDIO 309

Study 309/Keynote 775, **lenva+pembro** ofrece beneficio post platino

N=827 (697 pMMR & up to 130 dMMR)

Key Eligibility Criteria:

- Advanced, metastatic, or recurrent EC
- Measurable disease by BICR
- 1 prior platinum therapy^a
- ECOG PS 0–1
- Tissue available for determination of MMR status

1:1

Lenvatinib 20 mg orally (QD)
+
Pembrolizumab 200 mg IV (Q3W)
(Maximum of 35 cycles)

Doxorubicin 60 mg/m² IV (Q3W)^c
OR
Paclitaxel 80 mg/m² IV
(3 weeks on, 1 week off)²
(Max cumulative dose is 500mg/m²)

▪ **Primary Endpoints:**

- PFS
- OS

▪ **Secondary Endpoints Include:**

- ORR
- Health related quality of life (HRQoL)
- PK
- Safety and tolerability

Factores de estratificación:²

Estado de MMR (pMMR vs. dMMR) y posterior estratificación dentro de pMMR de acuerdo con:

- Región (R1: Europa, EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda e Israel, vs. R2: resto del mundo)
- EF ECOG (0 vs. 1)
- Antecedentes de radiación pélvica (Sí vs. No)

KEYNOTE-775/Estudio 309: Características demográficas y de la enfermedad de todos los pacientes en el basal*1

Características demográficas y de la enfermedad de todos los pacientes del ensayo en el basal*		
	KEYTRUDA + LENVIMA (n=411)	Doxorubicina o paclitaxel (n=416)
Edad		
Mediana (rango), años	64 (30-82)	65 (35-86)
<65 años, nº (%)	206 (50,1)	204 (49,0)
Raza, nº (%)†		
Blanco	261 (63,5)	246 (59,1)
Negro	17 (4,1)	14 (3,4)
Asiático	85 (20,7)	92 (22,1)
Región geográfica, nº (%)‡		
Región 1	234 (56,9)	240 (57,7)
Región 2	177 (43,1)	176 (42,3)
Estado MMR, nº (%)		
pMMR	346 (84,2)	351 (84,4)
dMMR	65 (15,8)	65 (15,6)

dMMR = deficiencia del sistema de reparación de emparejamientos erróneos; MMR= sistema de reparación de emparejamientos erróneos; pMMR = competente en sistema de reparación de emparejamientos erróneos.

1. Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5): 437-448.

KEYNOTE-775/Estudio 309: Características demográficas y de la enfermedad de todos los pacientes en el basal

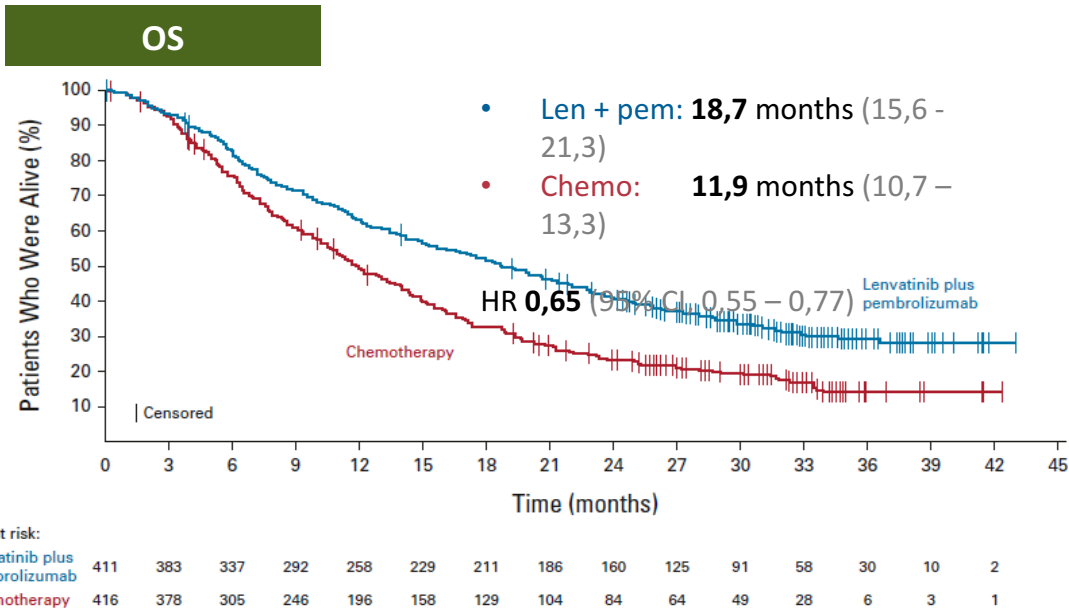
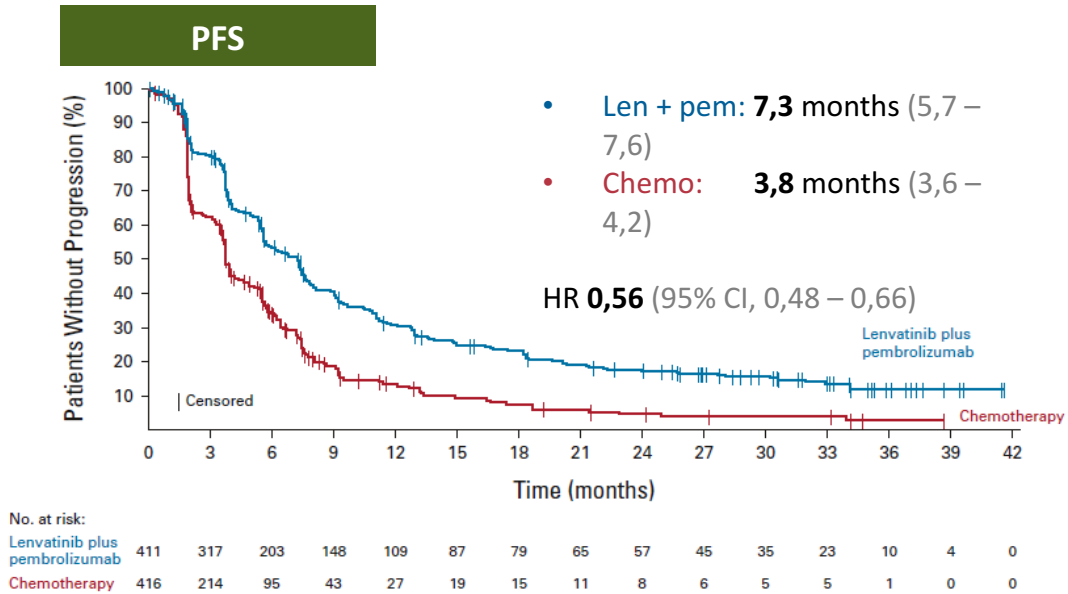
Características demográficas y de la enfermedad de todos los pacientes del ensayo en el basal*

	KEYTRUDA + LENVIMA (n=411)	Doxorubicina o paclitaxel (n=416)
EF ECOG, n° (%) [‡]		
0	246 (59,9)	241 (57,9)
1	164 (39,9)	175 (42,1)
Características histológicas al diagnóstico inicial n° (%) [¶]		
Carcinoma endometrioide	243 (59,1)	254 (61,1)
Alto grado	94 (22,9)	90 (21,6)
Bajo grado	59 (14,4)	54 (13,0)
No especificado	90 (21,9)	110 (26,4)
Carcinoma seroso	103 (25,1)	115 (27,6)
Carcinoma de células claras	30 (7,3)	17 (4,1)
No específico	22 (5,4)	16 (3,8)

Un 35% de los pacientes del grupo KEYTRUDA + LENVIMA recibió tratamiento sistémico previo (neoadyuvante o adyuvante) frente al 38,2% de los pacientes del grupo quimioterapia.¹

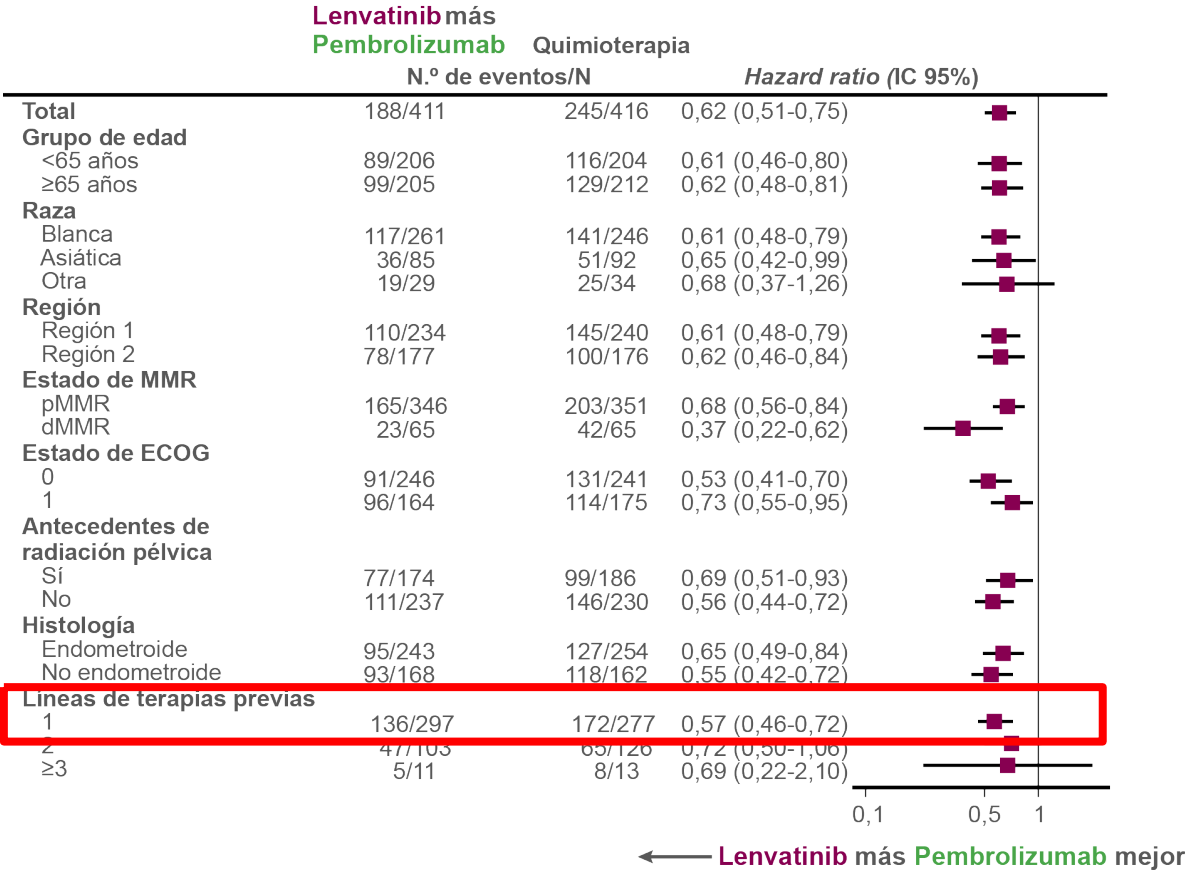
EF ECOG = estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group*
1. Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5): 437-448.

Study 309/Keynote 775, **lenva+pembro** ofrece beneficio post platino



Study 309/Keynote 775, **lenva+pembro** ofrece beneficio post platino

Análisis de subgrupos para la SG: Todas las pacientes (N=827)²



- Mejores resultados de eficacia en SG cuando las pacientes habían recibido **solo 1 terapia previa con platino**

Región 1: Europa, EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda e Israel. Región 2: Resto del mundo.
dMMR = deficiencia del sistema de reparación de emparejamientos erróneos; EF ECOG = estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; MMR = sistema de reparación de emparejamientos erróneos; pMMR = competente en sistema de reparación de emparejamientos erróneos.
1. Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):437-448. 2. Supplementary to Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):437-448.

Análisis **lenva+pembro** en pacientes **p53** mutados

ESTUDIO 111/KEYNOTE 146

Open access Original research



Evaluation of potential biomarkers for lenvatinib plus pembrolizumab among patients with advanced endometrial cancer: results from Study 111/KEYNOTE-146

Vicky Makker¹,² Matthew H Taylor,² Carol Aghajanian,¹ Allen L Cohn,³ Marcia S Brose,⁴ Christopher Di Simone,⁵ Zhu Alexander Cao,⁶ Leah Suttner,⁶ Andrey Loboda,⁶ Razvan Cristescu,⁶ Petar Jelinic,⁶ Robert Orlowski,⁶ Lea Dutta,⁷ Junji Matsui,⁷ Corina E Dutcus,⁷ Yukinori Minoshima,⁸ Mark J Messing⁹

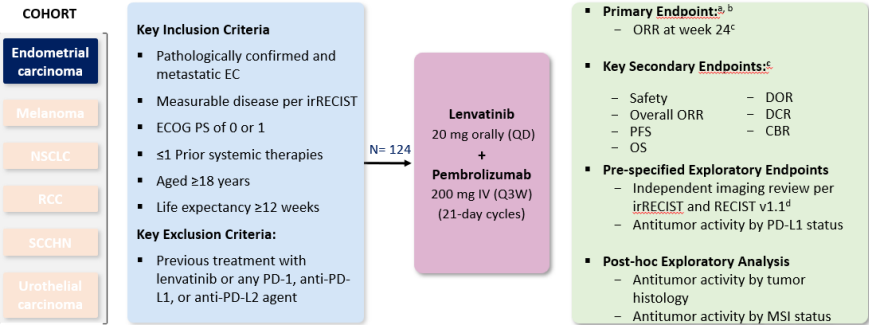


Table 3 Objective response rates by status of select genes

Gene*	All patients		MSS group	
	Responders, n/N	ORR, % (95% CI)	Responders, n/N	ORR, % (95% CI)
<i>PIK3CA</i>				
Mutation	10/27	37.0 (19.4 to 57.6)	7/21	33.3 (14.6 to 57.0)
No mutation	14/26	53.8 (33.4 to 73.4)	11/22	50.0 (28.2 to 71.8)
<i>PTEN</i>				
Mutation	7/17	41.2 (18.4 to 67.1)	3/9	33.3 (7.5 to 70.1)
No mutation	17/36	47.2 (30.4 to 64.5)	15/34	44.1 (27.2 to 62.1)
<i>TP53</i>				
Mutation	11/25	44.0 (24.4 to 65.1)	10/23	43.5 (23.2 to 65.5)
No mutation	13/28	46.4 (27.5 to 66.1)	8/20	40.0 (19.1 to 63.9)

*Hotspot mutations in *PIK3CA* (oncogene); deleterious mutations in *PTEN* or *TP53* (tumor suppressor genes). MSS, microsatellite stable; ORR, objective response rate.

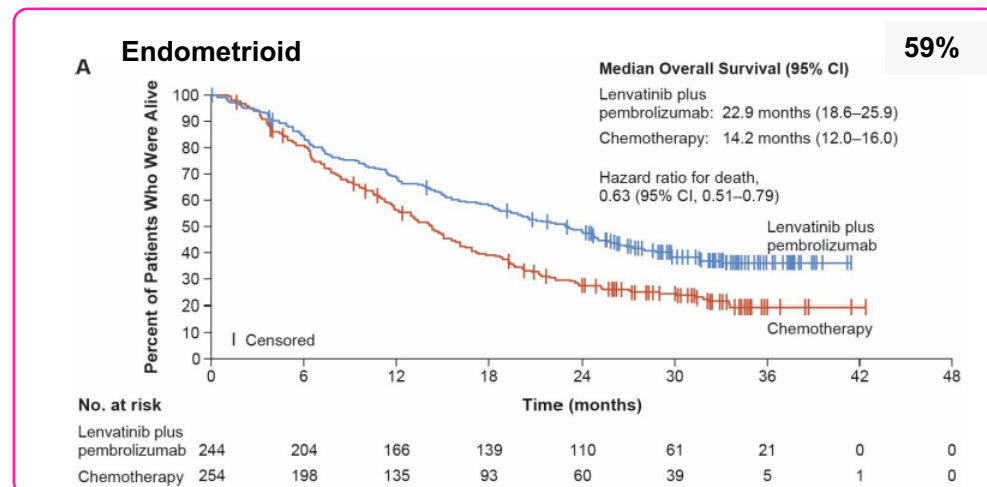
ORR 44% en ptes p53 mut

Análisis **lenva+pembro** en pacientes **p53** mutados- **OS**

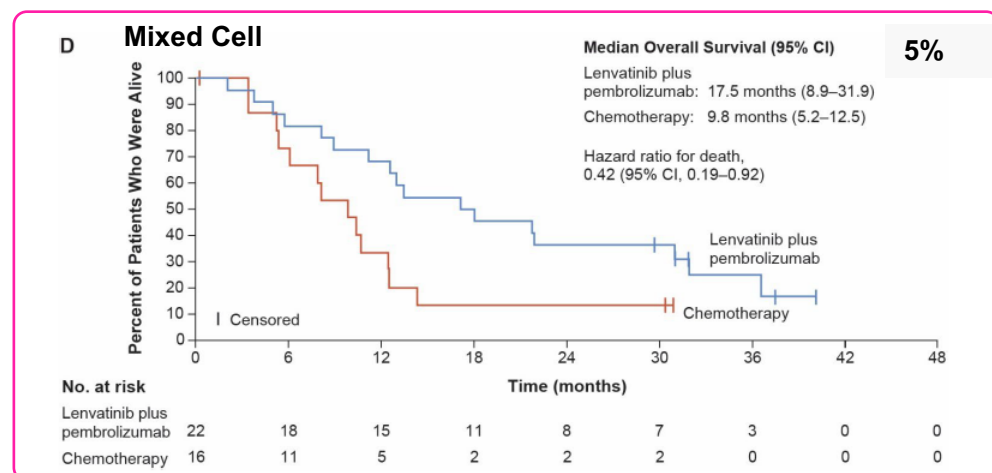
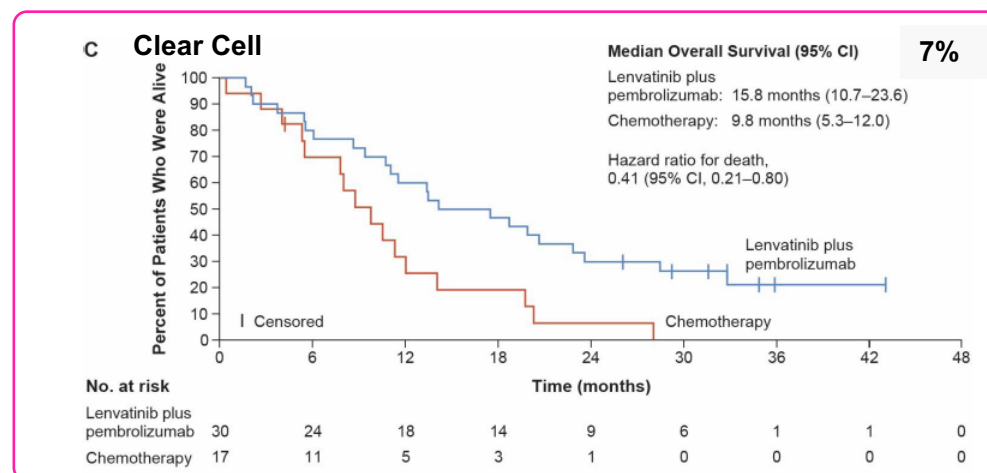
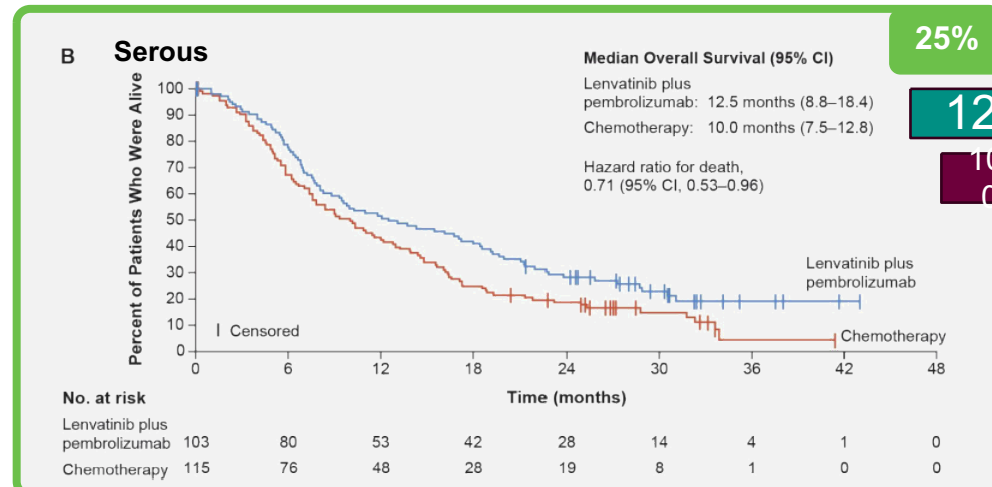
© Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775

Victor Makker, MD¹; Nicoletta Colombo, MD²; Antonio Casado Hernez, MD³; Bradley J. Monk, MD⁴; Helen Mackay, MD⁵; Alessandro D. Santin, MD⁶; David S. Miller, MD⁷; Richard G. Meece, MD⁸; Sally Hunsberger, MD⁹; Isabelle Ray-Coquard, MD¹⁰; Kimio Ushijima, MD¹¹; Ken Yonemori, MD¹²; Yong Man Kim, MD¹³; Eva M. Guerra Iba, MD¹⁴; Uluc A. Sarili, MD¹⁵; Steven Bird, MD¹⁶; Robert Orlowski, MD¹⁷; Joel McKenzie, PhD¹⁸; Chinyere Okpara, PhD¹⁹; Giannina Barresi, MD²⁰; and Domenico Lorusso, MD²¹

ESTUDIO 309/ KEYNOTE 775

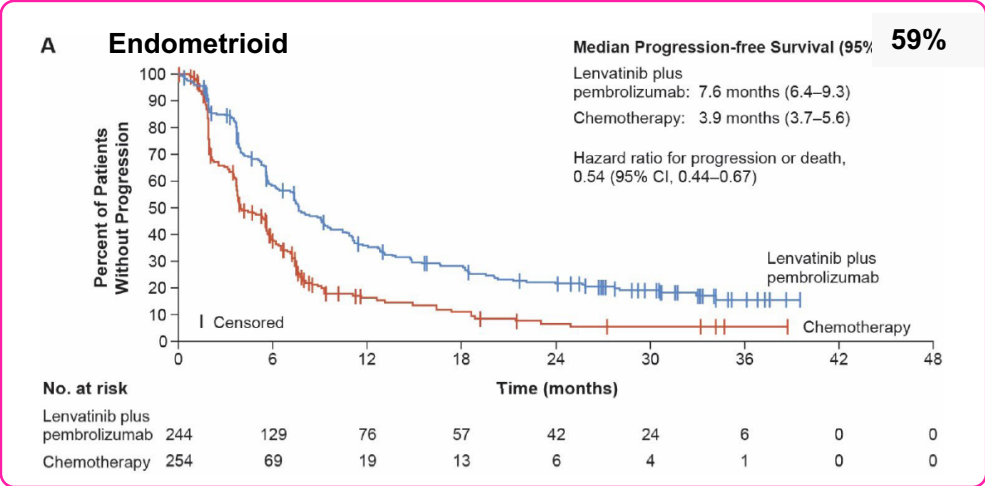


Beneficio de OS en ptes serosos (fundamentalmente p53 mut)

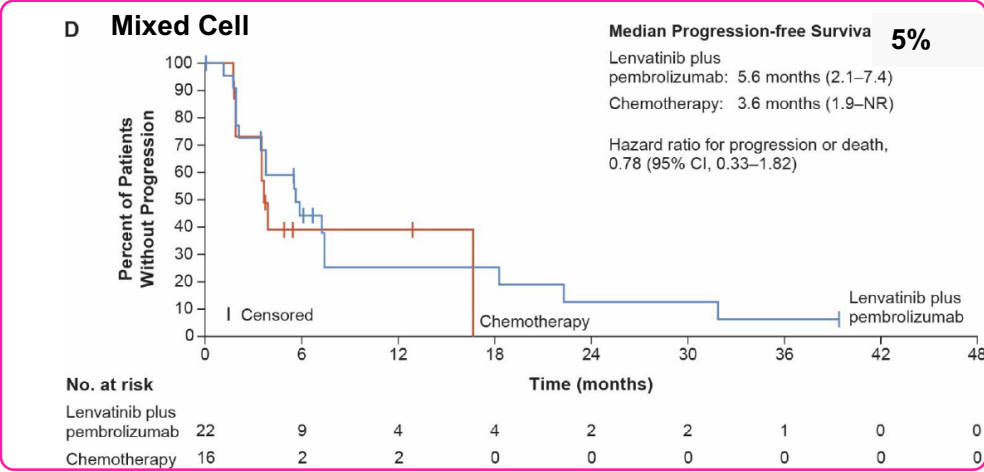
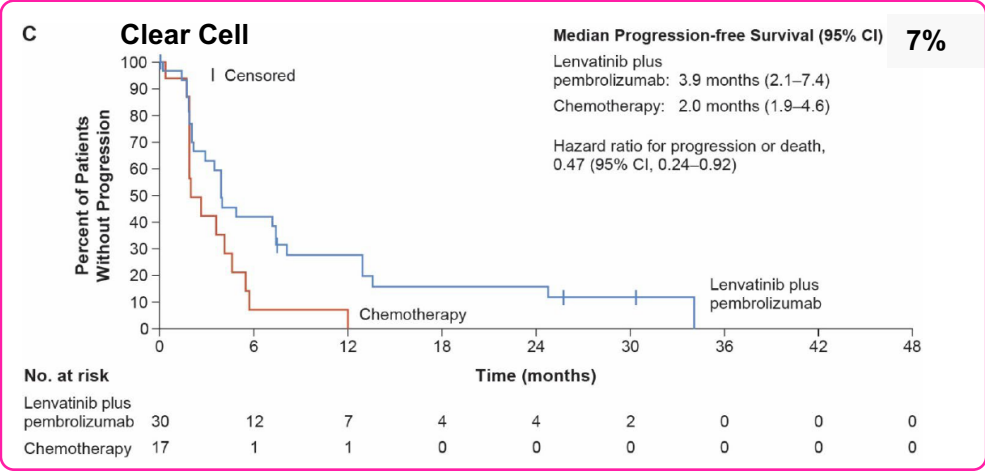
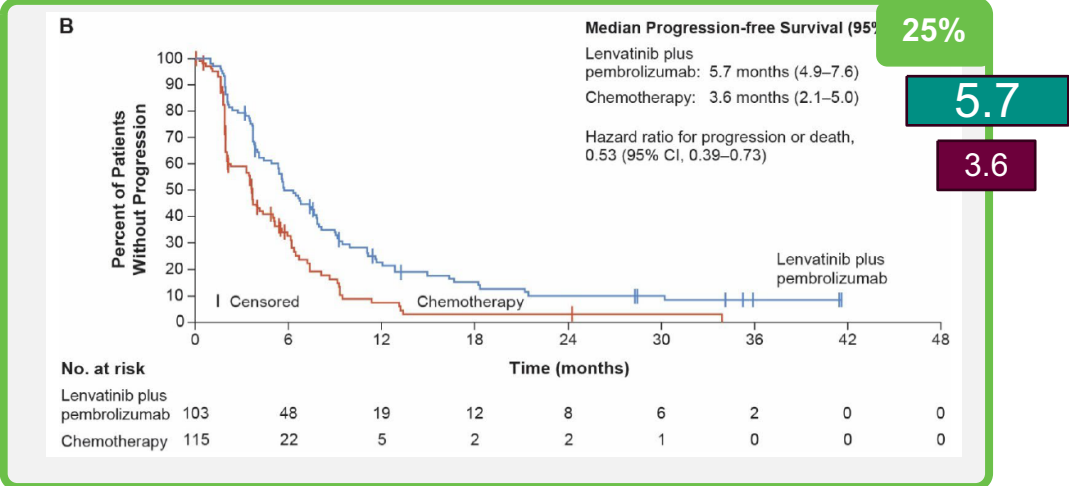


Análisis **lenva+pembro** en pacientes **p53** mutados- **PFS**

ESTUDIO 309/ KEYNOTE 775



Beneficio de PFS en ptes serosos (fundamentalmente p53 mut)



Caso clínico 1: Carmen

Inicia:

PEMBROLIZUMAB 200 mg intravenoso durante
30 minutos cada 3 semanas

+

LENVATINIB 20 mg vía oral una vez al día



Caso clínico 1: Carmen

- **Diarrea grado 3 y colitis grado 2:** suspensión temporal + corticoterapia (1mg/kg/24h). Reinicio de pembrolizumab + lenvatinib reducido (14mg/24h).
- **HTA grado 1 (>140/90):** control con IECA.



Caso clínico 1: Carmen

A los 12 meses presenta **respuesta parcial**.



Caso clínico 2: Izaskun

62 años

- NAMC. No tratamiento habitual.
- Exfumadora, OH 1 vino diario.
- Artrosis, sin otros antecedentes médicos.

IQ: anexectomía bilateral en 2011 (cistoadenoma seroso de ovario y endometrio).

Debut: metrorragia postmenopáusica. ECOG1. IMC 30.



Caso clínico 2: Izaskun

Exploración física y pruebas complementarias:

- Exploración pélvica: no valorable por mala tolerancia.
- Ecografía transvaginal: masa en el útero de 2x2 cm que respeta serosa.
- Biopsia endometrial: carcinoma de endometrio endometrioides grado I.
- RM pelvis: masa que invade de forma difusa parametrio derecho y serosa (estadio III).
- TC CTAP: no M1.

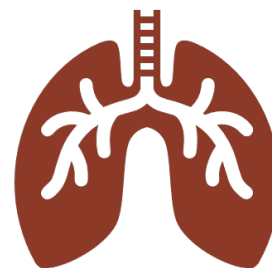


Caso clínico 2: Izaskun



**Se interviene mediante histerectomía total y
linfadenectomía pélvica y paraaórtica
(27/5/21):**

Carcinoma endometriode bien diferenciado grado I + células
claras grado 3 estadio IVA de FIGO (pT4 pN2).¹

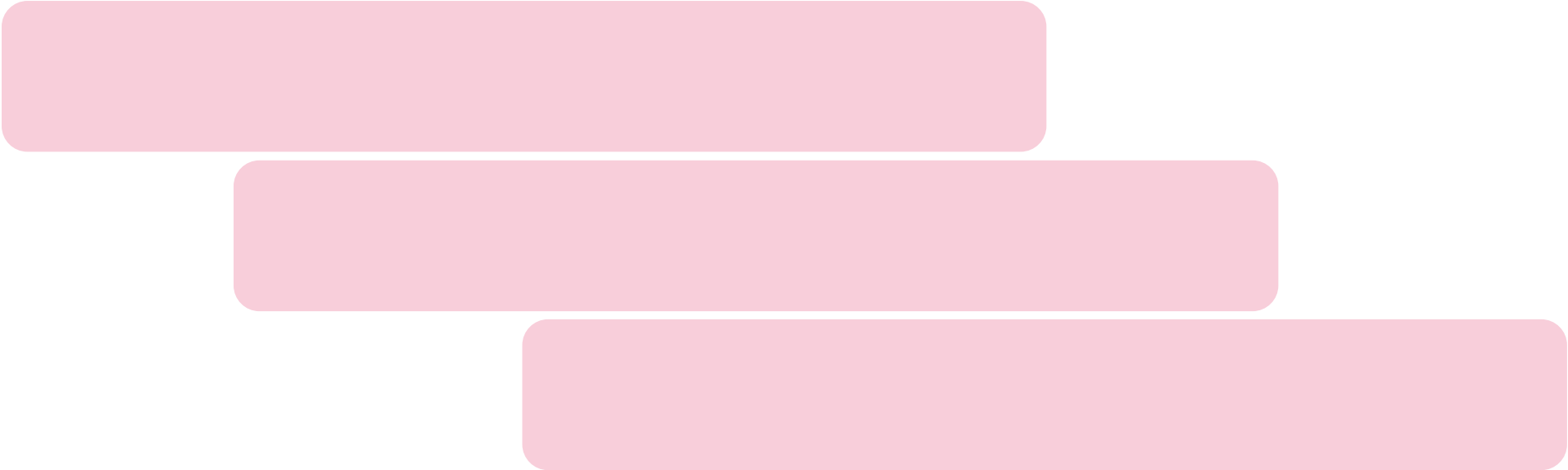


**En TC postquirúrgico: progresión pulmonar
múltiple (20/6/21)**



Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m²



Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

3/7/21-16/10/21, respuesta parcial (RECIST 32%).

Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

3/7/21-16/10/21, RP (RECIST 32%).

**PD ILP
8m**

-2ª L retratamiento con CBDCA 6 AUC (por
neurotoxicidad grado 3)



Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

3/7/21-16/10/21, RP (RECIST 32%).

2ª L retratamiento con CBDCA 6 AUC – x4c
(por neurotoxicidad grado 3)

8/6/22-6/8/22, EE.

Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

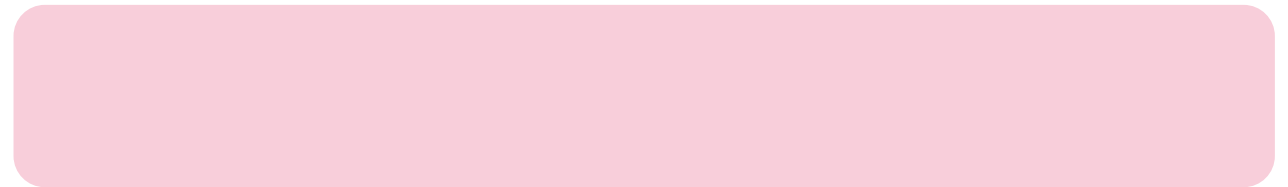
3/7/21-16/10/21, RP (RECIST 32%).

2ª L retratamiento con CBDCA 6 AUC – x4c
(por neurotoxicidad grado 3)

8/6/22-6/8/22, EE.

PD SLP
3m

3ª L doxorrubicina 40mg/m² iv / 4 semanas



Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

3/7/21-16/10/21, RP (RECIST 32%).

2ª L retratamiento con CBDCA 6 AUC – x4c
(por neurotoxicidad grado 3)

8/6/22-6/8/22, EE.

3ª L doxorubicina 40mg/m² iv / 4 semanas x6c

10/9/2022-7/2/2023, EE.

**PD SLP (bajo
volumen) 3m**

4ª L letrozol 2,5 mg/24h

Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

3/7/21-16/10/21, RP (RECIST 32%).

2ª L retratamiento con CBDCA 6 AUC – x4c
(por neurotoxicidad grado 3)

8/6/22-6/8/22, EE.

3ª L doxorubicina 40mg/m² iv / 4 semanas x6c

10/9/2022-7/2/2023, EE.

4ª L letrozol 2.5 mg/24h

17/10/2023-10/1/2024, EE.

Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

3/7/21-16/10/21, RP (RECIST 32%).

2ª L retratamiento con CBDCA 6 AUC – x4c
(por neurotoxicidad grado 3)

8/6/22-6/8/22, EE.

3ª L doxorubicina 40mg/m² iv / 4 semanas x6c

10/9/2022-7/2/2023, EE.

4ª L letrozol 2.5 mg/24h

17/10/2023-10/1/2024, EE.

Caso clínico 2: Izaskun

1ª L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m² x6c

TOXICIDAD RELEVANTE: • Alopecia grado 2
Neurotoxicidad grado 3 • Reacción infusional grado 2
con el paclitaxel.

2ª L retratamiento con CBDCA 6 AUC – x4c
(por neurotoxicidad grado 3)

TOXICIDAD RELEVANTE: • Neutropenia grado 3 •
Trombopenia grado 3 • Anemia grado 2

3ª L doxorubicina 40mg/m² iv / 4 semanas x6c

-TOXICIDAD RELEVANTE: • SPP grado 2 • Astenia
grado 2 • Mialgias grado 2 • Mucositis grado 2

4ª L letrozol 2.5 mg/24h

TOXICIDADES RELEVANTES: • astenia grado 1.

Caso clínico 2: Izaskun

Progresión ganglionar, peritoneal, hepática y pulmonar en 4/1/2024:

PEMBROLIZUMAB 200MG IV / 3 SEMANAS

+

LENVATINIB 20MG/24H VO inicio 23-1-2024.



Caso clínico 2: Izaskun

Toxicidad:

- > **HTA grado 3** (190/117)



KEYNOTE-775/Estudio 309: Perfil de seguridad

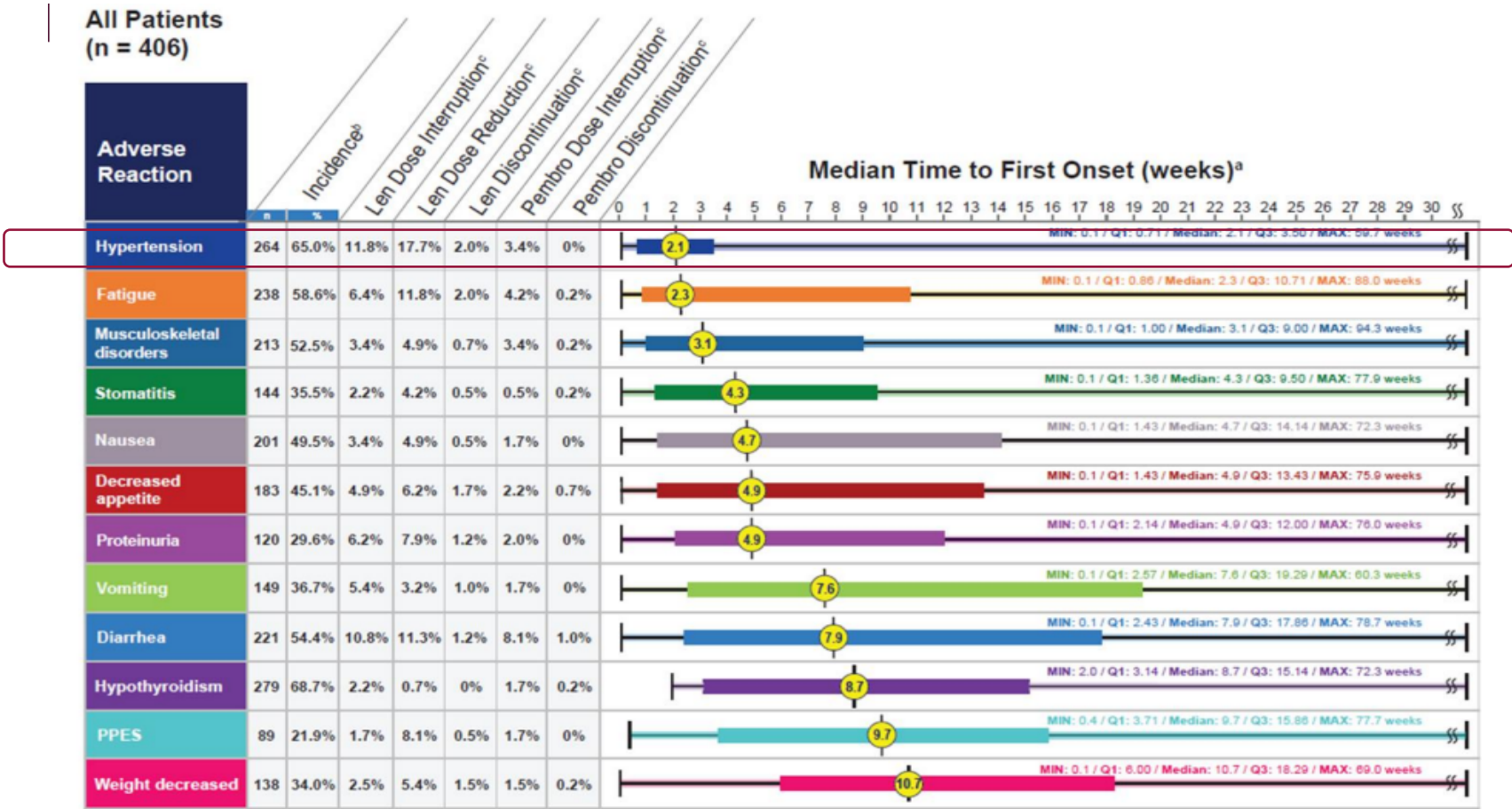
Eventos adversos emergentes al tratamiento en los pacientes que recibieron el tratamiento de estudio en KEYNOTE-775/Estudio 309²

Evento ^a	Lenvatinib más Pembrolizumab (n=406)		Quimioterapia (N = 388)	
	Cualquier Grado	Grado ≥3 ^b	Cualquier Grado	Grado ≥3 ^b
EAET, n° (%)	405 (99,8)	366 (90,1)	386 (99,5)	286 (73,7)
Hipertensión	264 (65,0)	159 (39,2)	20 (5,2)	10 (2,6)
Hipotiroidismo	239 (58,9)	6 (1,5)	3 (0,8)	0 (0,0)
Diarrea	226 (55,7)	33 (8,1)	79 (20,4)	8 (2,1)
Naúsea	210 (51,7)	14 (3,4)	180 (46,4)	5 (1,3)
Disminución del apetito	189 (46,6)	31 (7,6)	83 (21,4)	2 (0,5)
Vómitos	153 (37,7)	12 (3,0)	82 (21,1)	10 (2,6)
Disminución de peso	144 (35,5)	44 (10,8)	23 (5,9)	1 (0,3)
Fatiga	138 (34,0)	22 (5,4)	107 (27,6)	12 (3,1)
Artralgia	131 (32,3)	7 (1,7)	31 (8,0)	0 (0,0)
Proteinuria	124 (30,5)	21 (5,2)	13 (3,4)	1 (0,3)
Estreñimiento	115 (28,3)	3 (0,7)	95 (24,5)	2 (0,5)
Anemia	114 (28,1)	28 (6,9)	189 (48,7)	60 (15,5)
Infección del tracto urinario	112 (27,6)	17 (4,2)	40 (10,3)	4 (1,0)
Dolor de cabeza	107 (26,4)	2 (0,5)	35 (9,0)	1 (0,3)
Neutropenia	37 (9,1)	8 (2,0)	132 (34,0)	101 (26,0)
Alopecia	24 (5,9)	0 (0,0)	120 (30,9)	1 (0,3)
EAET relacionados con el tratamiento, n° (%) ^c	395 (97,3)	320 (78,8)	364 (93,8)	233 (60,1)
EAEI (para pembrolizumab), n° (%) ^d	279 (68,7)	54 (13,3)	17 (4,4)	1 (0,3)
EACS (para lenvatinib), n° (%) ^d	386 (95,1)	227 (55,9)	149 (38,4)	51 (13,1)

EACS = evento adverso clínicamente significativo (lenvatinib); EAEI = evento adverso de especial interés (pembrolizumab); EAET = eventos adversos emergentes al tratamiento
1. Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):437-448. 2. Makker V et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. J Clin Oncol. 2023;41(16):2904-2910.

KEYNOTE-775/Estudio 309: Mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones adversas clave en población pMMR1

Mediana de tiempo hasta el inicio^a de reacciones adversas clave y manejo de dosis en la población pMMR del estudio 309/KEYNOTE-775 (población de análisis de seguridad)

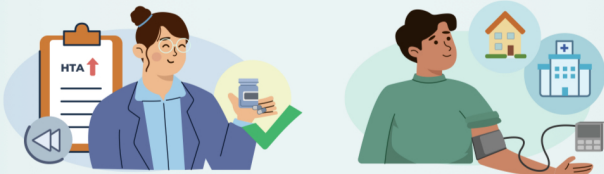


1. Supplementary to: Colombo N, et al. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. Oncologist. 2024 Jan 5;29(1):25-35.

HTA (65%, G3-4 39%)

HIPERTENSIÓN

EVALUACIÓN ¹





Los antecedentes de HTA no contraindican el uso de ITK.

Es imprescindible tener un control adecuado de las cifras de TA. Es necesario educar en la monitorización de tensión arterial en domicilio.

Cifras basales de TA	<130/80 mmHg	130-139 / 80-89 mmHg	≥140/90 mmHg	≥160/100 mmHg
¿Qué hacer?	Iniciar ITK	Monitorización ambulatoria + ITK	Iniciar tratamiento anti-HTA + ITK	Optimizar control de TA antes de ITK

La definición de los grados de hipertensión se establece de manera diferente en función de la guía. Haz click en cada una para revisarlas:

 2018 ESC/ESH Guidelines ¹ ≠ CTCAE v5 ² 

TRATAMIENTO ^{1,3}

PRIMERA LÍNEA

IECA's
como por ejemplo

Enalapril
Ramipril
Captopril

ARAII
como por ejemplo

Valsartán
Losartán
Candesartán

Antagonistas del calcio
Dihidropiridínicos (amlodipino, nifedipino)

INTERACCIONES

Antagonista no dihidropirimidínico (ej: diltiazem, verapamilo)

SEGUNDA LÍNEA

β-bloqueantes
como por ejemplo

Nebivolol
Metoprolol

¿HTA resistente?

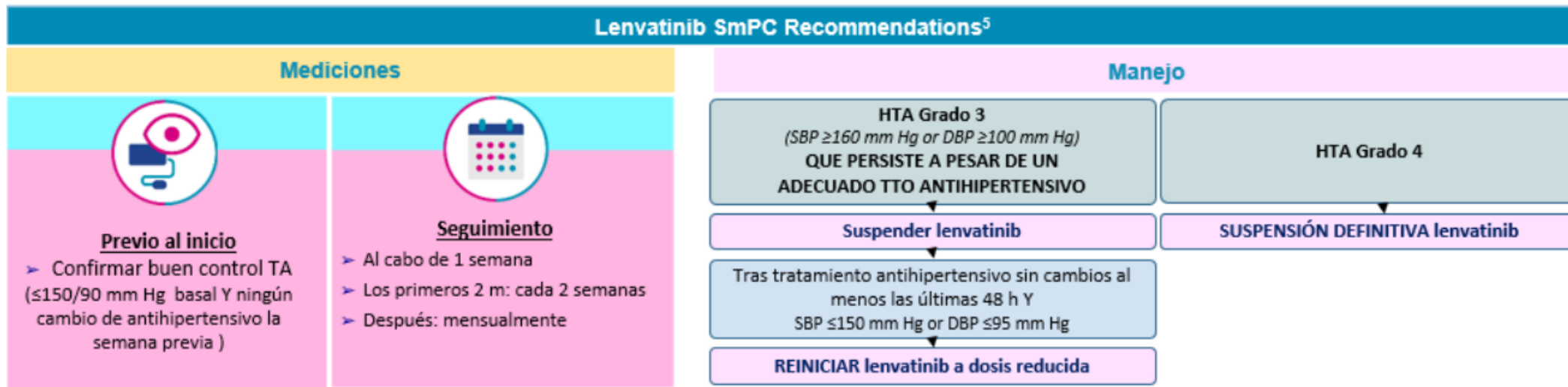
Antagonistas de aldosterona
Diuréticos ahorradores de potasio

Diuréticos tiazídicos

Hipopotasemia: riesgo de prolongación QTc

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019 Feb 14;40(5):475]. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). National Cancer Institute. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Última consulta: Abril 2022. 3. Ponikvarski P, Vior AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) [Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC]. [published correction appears in Eur Heart J. 2016 Dec 30;]. Eur Heart J. 2016;37(7):2129-2200.

40



Caso clínico 2: Izaskun

Toxicidad:

- > **HTA grado 3** (190/117) - > ENALAPRIL 10mg/24h vo
- > **hipotiroidismo grado 1** –

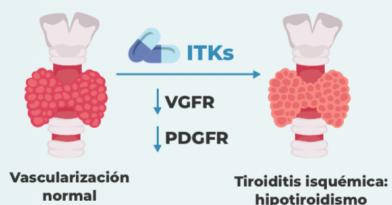


Hipotiroidismo (58%, G3 1.5%)

AFECTACIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDEA POR ITK Y SU MANEJO

ETIOPATOGENIA¹

Hipótesis más probable: afectación vascular



Hipótesis alternativas:

- ↑ metabolismo T4/T3
- Bloqueo captación de yodo
- Autoinmunidad tiroidea
- Inhibición de peroxidasa
- Otras



Si el proceso es muy brusco: hipertiroidismo transitorio

FACTORES DE RIESGO²



Sexo femenino



Aparición en <6 meses desde inicio de ITK

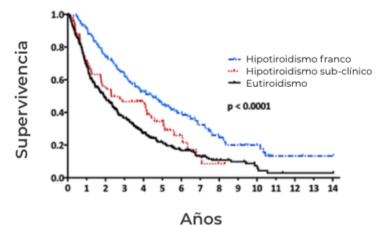
ITKs con mayor riesgo de disfunción tiroidea:

- Sunitinib*
- Cabozantinib
- Lenvatinib

*No autorizado para el tratamiento de HCC

POSIBLE IMPACTO SOBRE SUPERVIVENCIA²

Pacientes con cánceres no-tiroideos



Hipotiroidismo asociado a mejor pronóstico

DIAGNÓSTICO / MONITORIZACIÓN³



*Opinión de autor: Dra. Peiró



Educar al paciente

Hipotiroidismo:

- Astenia, aumento peso, somnolencia, estreñimiento...

Hipertiroidismo:

- Astenia, pérdida de peso, sudor, diarrea, nerviosismo...

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO⁴

Hipotiroidismo previo a inicio ITK:

- Revisar que los niveles de hormonas tiroideas son los correctos antes de iniciar los ITK
- Revalorar la necesidad de ajustar levotiroxina (sobre todo los primeros 6 meses de tratamiento con ITK)

Hipotiroidismo franco o subclínico con TSH > 10mUI/L:

- Si durante el tratamiento con ITK el paciente desarrolla hipotiroidismo franco (Tiroxina baja con TSH elevada >10) o subclínico (Tiroxina normal con TSH >10), debería iniciarse tratamiento sustitutivo de forma individualizada, consultando con su endocrino referente
- TSH entre 5-10 no se tratarán, salvo que presenten: tiroiditis autoinmune (anticuerpos+ o ecografía) o sintomatología marcada

Hipertiroidismo:

- Normalmente transitorio durante tiroiditis destructiva
- Tratamiento sintomático (Bloqueantes, antitiroideos de forma excepcional)
- En pacientes sintomáticos o con hipertiroidismo persistente más allá de 2-3 semanas, consultar con su endocrino referente.

¹ Fallahi P et al. Therapy of Endocrine Disease: Endocrine-metabolic effects of treatment with multikinase inhibitors. European Journal of Endocrinology (2021) 184, R29-R40. ² Lechner MG et al. Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Advanced Nonthyroidal Cancers. Thyroid. Vol. 28, No. 4. ³ Opinión de la Dra. Inmaculada Peiró, endocrinóloga del ICO (Institut Català d'Oncologia). ⁴ Drul D. et al. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Oct;79(5):569-573.

Caso clínico 2: Izaskun

Toxicidad:

- > **HTA grado 3** (190/117) - > ENALAPRIL 10mg/24h vo
- > **hipotiroidismo grado 1** – control
- > **diarrea grado 2**



DIARRHEA (54%, G3-4 7.6%)



Lenvatinib + pembrolizumab (n=342) ¹⁻³										
INCIDENCE ¹⁻³				ONSET ²	MANAGEMENT ²				DISCONTINUATION ²	
Grade 1	Grade 2	Grade3	AllGrades	Median Time to First Onset	Treatment	Dose Modifications			Lenva	Pembro
					≥1 Medication Received	Lenva Dose Interruption	Lenva Dose Reduction	Pembro Interruption		
26%	21%	8%	55%	8.1weeks ^c	35%	11%	12%	8%	1%	1%

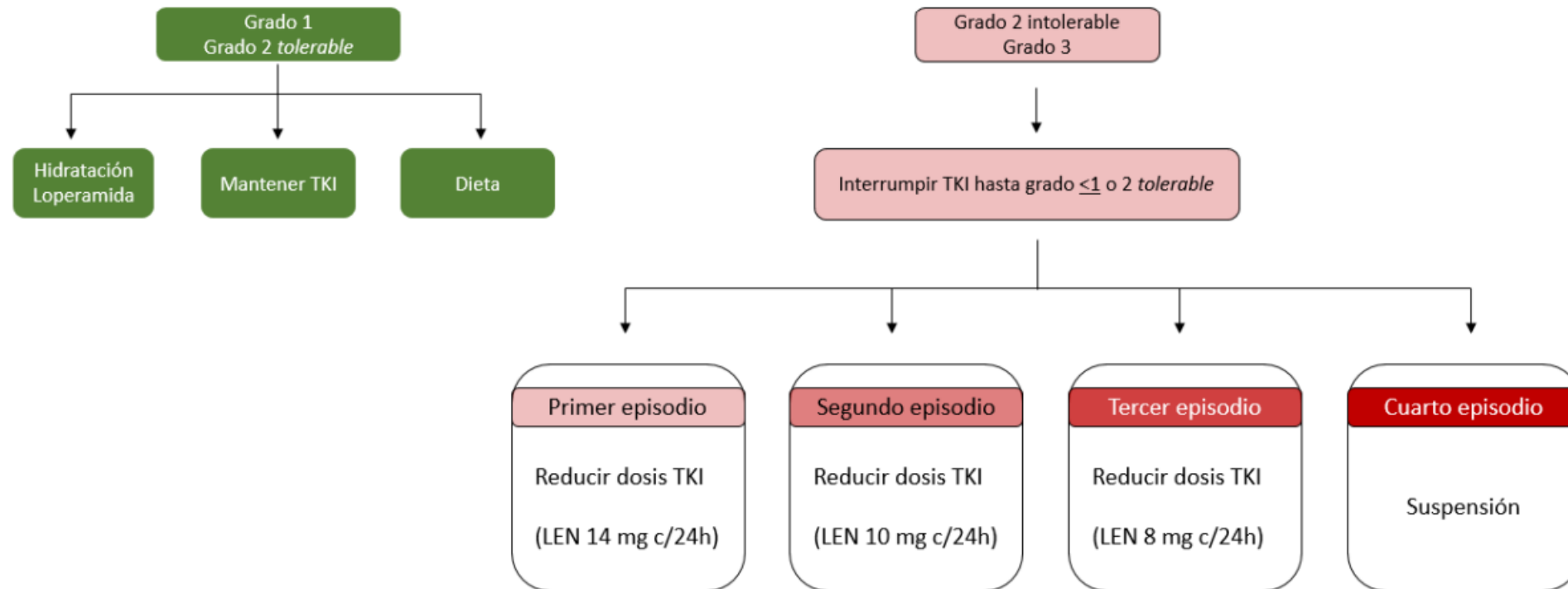
Study 309: <u>Medications Utilised to Treat Diarrhoea</u> ⁴	Lenvatinib + pembrolizumab			
	pMMR patients (n=342)		All Patients (n=406)	
Patients who received ≥1 medication reported to treat <u>diarrhoea</u>, n, %^{a,b}	121	35.4%	141	34.7%
<u>Loperamide</u> hydrochloride	51	14.9%	61	15.0%
<u>Loperamide</u>	50	14.6%	58	14.3%

- a. Patients may have received >1 medication to treat a specific adverse reaction.
- b. Medications included are those received in ≥ 5% of patients for the listed adverse reaction.

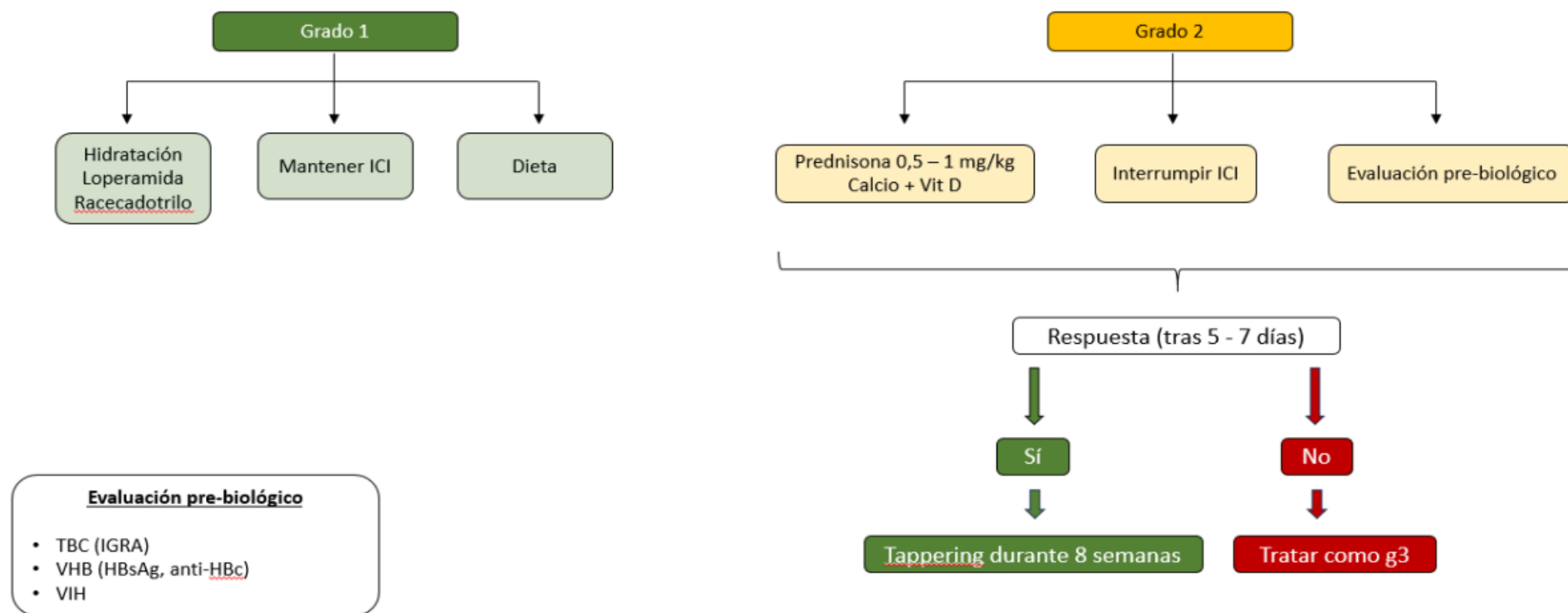
En el estudio KN775/Estudio 309 un 54,2% de las pacientes presentaron diarrea, de las cuales G3/4 = 7.6%

An antidiarrhoeal agent was recommended to the patient at the **start of study treatment** and patients were instructed and educated to initiate antidiarrhoeal treatment at the **first onset of soft bowel movements** ⁴

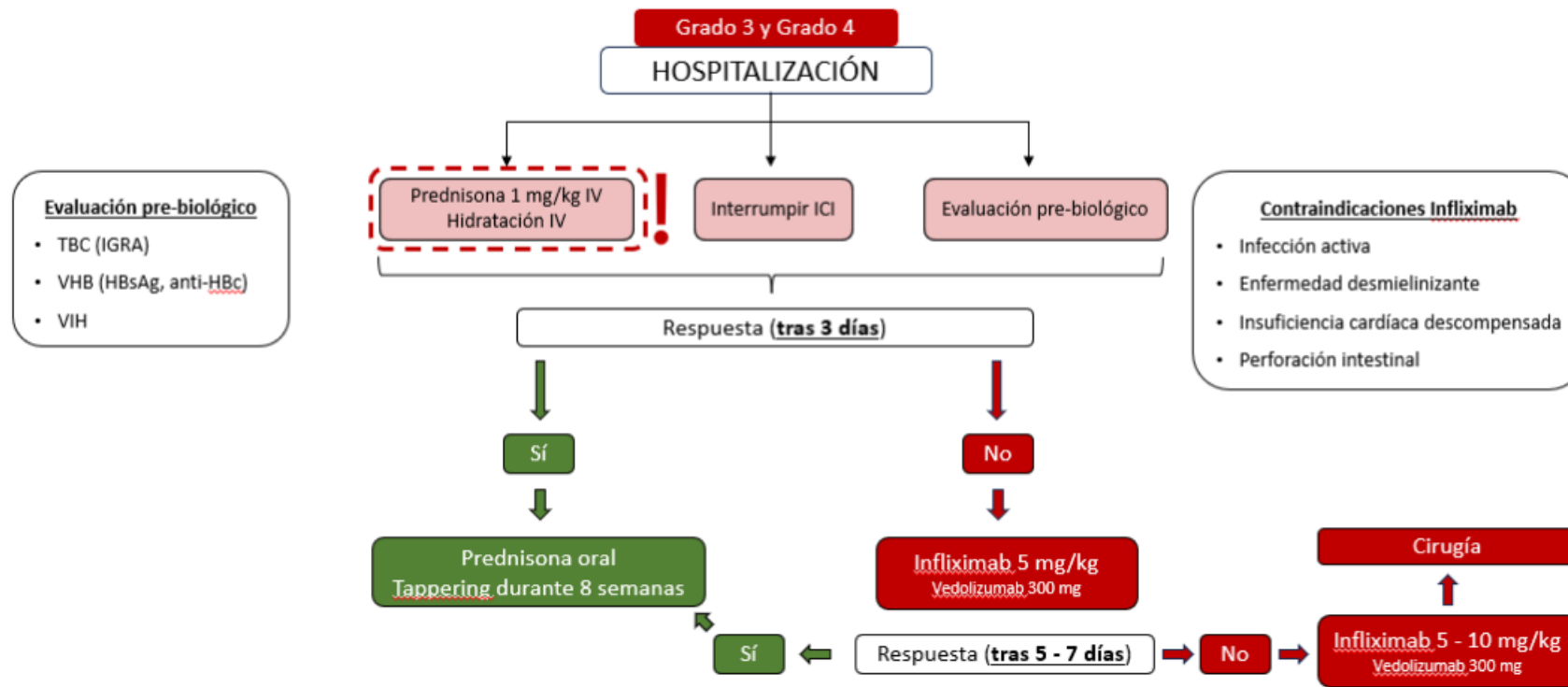
DIARREA ASOCIADA A ITK



DIARREA ASOCIADA A ICI



DIARREA ASOCIADA A ICI



Caso clínico 2: Izaskun

Toxicidad:

- > **HTA grado 3** (190/117) - > ENALAPRIL 10mg/24h vo
- > **hipotiroidismo grado 1** – control
- > **diarrea grado 2** - suspensión durante 2 semanas, dieta astringente y loperamida; y reducción de dosis a 14 mg/24h a partir del 4º ciclo.



Caso clínico 2: Izaskun

Toxicidad:

- > **HTA grado 3** (190/117) - > ENALAPRIL 10mg/24h vo
- > **hipotiroidismo grado 1** – control
- > **diarrea grado 2** - suspensión durante 2 semanas, dieta astringente y loperamida; y reducción de dosis a 14 mg/24h a partir del 4º ciclo.
- > **mucositis grado 2**



¿MUCOSITIS POR ITK O ICI?

MUCOSITIS

mTKI

Semanas

anti-PD1

3 meses

>> mTKI --- Incidencia 15-25%.

>> anti-PD1 --- Incidencia 7% (probablemente infraestimada)

GRAVEDAD – dependiente de la limitación funcional

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

>> Reacciones liquenoides orales.
Con/sin lesiones cutáneas.

Generalmente leves y asintomáticas

TRATAMIENTO:

1. Buena higiene oral.
2. Corticoides tópicos.
3. Corticoides sistémicos.

mTKI

>> Mucositis/Estomatitis

CLÍNICA:

- Úlceras/aftas
- Inflamación difusa de la mucosa
- Dolor/ardor/disgeusia
- Lengua geográfica

Generalmente leves

TRATAMIENTO:

1. Buena higiene oral
2. Evitar tabaco/alcohol.
3. Emolientes.
4. Corticoides tópicos/anestésicos tópicos.
5. Corticoides sistémicos.

anti-PD1

>> Síndrome seco – xerostomía.

Sensación de sequedad/ardor
+ Úlceras/aftas

TRATAMIENTO:

1. Buena higiene oral.
2. Hidratantes/lubricantes.
3. Estimuladores de saliva.
4. Anestésicos tópicos (lidocaína 2%)
5. Pilocarpina oral?

Caso clínico 2: Izaskun

Toxicidad:

- > **HTA grado 3** (190/117) - > ENALAPRIL 10mg/24h vo
- > **hipotiroidismo grado 1** -> control
- > **mucositis grado 2** -> enjuagues de nistatina y gel de prostaglandinas.
- > **diarrea grado 2** -> suspensión durante 2 semanas, dieta astringente y loperamida; y reducción de dosis a 14 mg/24h a partir del 4º ciclo.



Caso clínico 2: Izaskun

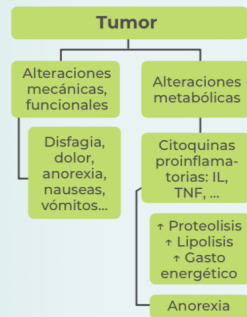
Toxicidad:

- > **HTA grado 3** (190/117) - > ENALAPRIL 10mg/24h vo
- > **hipotiroidismo grado 1** -> control
- > **mucositis grado 2** -> enjuagues de nistatina y gel de prostaglandinas.
- > **diarrea grado 2** -> suspensión durante 2 semanas, dieta astringente y loperamida; y reducción de dosis a 14 mg/24h a partir del 4º ciclo.
- > **nauseas grado 2** (metoclopramida), **anorexia grado 2 y anorexia grado 1:**
riesgo de desnutrición.



CAQUEXIA Y DESNUTRICIÓN

CAQUEXIA¹



Def: Síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida continuada de **masa muscular** (con o sin pérdida de masa adiposa) que no puede ser revertida por completo mediante apoyo nutricional convencional y que conduce a un deterioro funcional progresivo

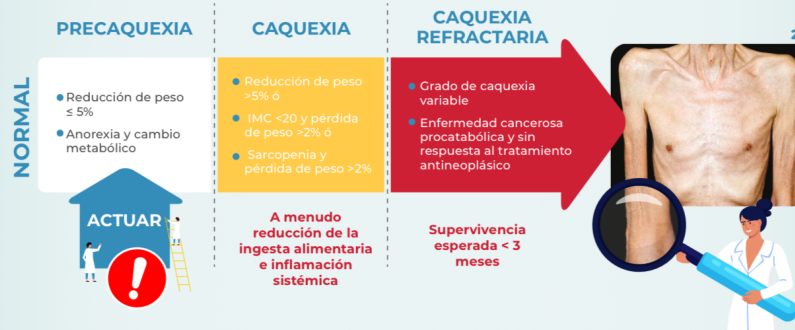


Alta prevalencia: **>50%** en cáncer avanzado



10-20% mortalidad específica

ETAPAS Y EVALUACIÓN¹



MALNUTRICIÓN³

CAUSAS RELACIONADAS CON EL PACIENTE



CAUSAS RELACIONADAS CON EL TUMOR



CAUSAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

EVALUACIÓN (CRIBADO NUTRICIONAL)



Cribado nutricional: Herramienta rápida y fiable que permite detectar, de forma precoz, pacientes en riesgo de malnutrición. Estos cribados pueden ser realizados por personal sanitario no experto en nutrición.



"Malnutrition Universal Screening Tool"
(Instrumento universal para el cribado de la malnutrición)



Paso 1 Puntuación del IMC
Paso 2 Puntuación de la pérdida de peso
Paso 3 Puntuación del efecto de las enfermedades agudas

IMC kg/m ²	Puntuación	Pérdida de peso involuntaria en los últimos 3-6 meses	Puntuación	El paciente está muy enfermo y no ha habido, o es probable que no vaya a haber, aporte nutricional durante >5 días	Puntuación
>20 (≥30 Obesidad)	= 0	<5	= 0	El paciente está muy enfermo y no ha habido, o es probable que no vaya a haber, aporte nutricional durante >5 días	2 puntos
18.5 - 20	= 1	5 - 10	= 1		
<18.5	= 2	>10	= 2		

Si no puede obtener la estatura ni el peso, consulte en el link de la parte inferior las medidas alternativas y el uso de criterios subjetivos

Es improbable que el efecto de las enfermedades agudas tenga aplicación fuera del hospital. Véase más información en el Manual explicativo "MUST"

Paso 4

Riesgo global de malnutrición

Suma las puntuaciones para calcular el riesgo global de malnutrición
0 puntos: Riesgo bajo 1 punto: Riesgo intermedio 2 o más puntos: Riesgo alto

Puntuación ≥2

Derivar a un dietista o a un equipo de apoyo nutricional

<https://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/spanish/must-toolkit.pdf>



Puntuación ≥5

Derivar a una unidad de nutrición para realizar una valoración nutricional completa

1. Fearon V, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12(5):489-495. 2. Fotografía: T. Peppersack, Lancet Oncol. Vol 12, Issue 5, P423-424, May 01, 2011. 3. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr. 2017;36(5):1187-1196. 4. Arribas L, Hurtos L, Sendrós MJ, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. Nutrition. 2017;33:297-303.

¿CÓMO MANEJAR LA MALNUTRICIÓN Y LA CAQUEXIA?

DETECCIÓN PRECOZ^{1,2}

Evaluación periódica del estado nutricional. Emplear herramientas de cribado nutricional (NUTRISCORE), cambios en el peso, disminución de la ingesta y el índice de masa corporal (IMC)

ANORMAL

Contactar con un especialista en nutrición para realizar una valoración nutricional completa: Evaluación objetiva y cuantitativa de la ingesta nutricional, síntomas relacionados con la nutrición, masa muscular, rendimiento físico y grado de inflamación sistémica.

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL PRECOZ^{1,2}

ANOREXIA

- Tomar alimentos ricos en energía y proteínas
- No respetar los horarios de las comidas
- Comer en **platos grandes con porciones pequeñas**
- Tomar alimentos enriquecidos y en preparaciones atractivas
- Separar líquidos de sólidos
- **Comer acompañado**
- Si es posible, no cocinar

NÁUSEA/VÓMITOS

- Tomar alimentos con frecuencia en pequeñas porciones
- Comer despacio y en espacios ventilados
- Comidas ligeras, bajas en grasa y cocinadas a baja temperatura
- Tomar preferiblemente alimentos secos
- **Separar alimentos líquidos de sólidos**
- **No tumbarse** después de haber comido

Objetivo: Garantizar un correcto aporte



Calórico: 30-35 kcal/kg/d

Proteico: 1-1.5 g proteínas/kg/d



Para más recomendaciones hacer click [aquí](#)



Si no es posible cubrir los requerimientos nutricionales con recomendaciones dietéticas



- ✓ Suplementación nutricional oral
- ✓ Nutrición artificial (Nutrición enteral/Nutrición parenteral)



TRATAMIENTO DE LA CAQUEXIA: ABORDAJE MULTIMODAL³

Tratamiento farmacológico

- **Corticosteroides (1-3 semanas)** - Vigilar efectos adversos potenciales (p. ej., atrofia muscular, resistencia a la **insulina**, **infecciones**)
- **Progestágenos (acetato de megestrol)** - Vigilar efectos adversos potenciales (p. ej., tromboembolismo)
- **Ácidos grasos N-3 de cadena larga o aceite de pescado**
- **Agentes procinéticos.** Vigilar posibles efectos adversos de la metoclopramida sobre el sistema nervioso central y la domperidona sobre el ritmo cardíaco.

No hay suficientes datos clínicos consistentes para recomendar aminoácidos ramificados (u otro tipo o metabolitos), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, cannabinoides, esteroides androgénicos



Tratamiento sintomático de anemia, náuseas, vómitos, diarrea



Favorecer el anabolismo

Actividad física: ejercicios resistencia individualizados + aeróbicos

[Abrir Microsoft 365 \(Office\)](#)



Identificación de efectos adversos: controles analíticos y funcionales recomendados en FT

Design

Importante llevar a cabo controles!



Inicio tratamiento







Efficacy

Safety profile

CONTROLES	Pre-tratamiento (7 días antes)	Seguimiento inicial (Los 2 primeros meses)								Seguimiento posterior (tras 2 meses)	
		SEMANA								MES	
	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	Hasta progresión	
TA Hemograma F ⁿ hepática		✓	✓*	✓		✓		✓		✓	✓
ECG Proteinuria F ⁿ tiroidea		✓	De forma periódica								de forma periódica
Electrolitos		✓	Magnesio, potasio de forma periódica; calcio control mensual								
Test de embarazo		✓									

*La primera semana, solo medición TA

Reducción de dosis para Lenvatinib

Starting Dose in combination with pembrolizumab		20 mg orally once daily (two 10-mg capsules)	
Persistent and Intolerable Grade 2 or Grade 3 Toxicities			
Adverse Reaction	Modification	Adjusted Dose	
First occurrence	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline	14 mg orally once daily (one 10-mg capsule + one 4-mg capsule)	
Second occurrence (same reaction or new reaction)	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline	10 mg orally once daily (one 10-mg capsule)	
Third occurrence (same reaction or new reaction)	Interrupt until resolved to Grade 0-1 or baseline	8 mg orally once daily (two 4-mg capsules)	
Life-threatening toxicities (Grade 4): Discontinue ^b			

a. Limited data are available for doses below 8 mg.

b. Treatment should be discontinued in case of life-threatening reactions (e.g., Grade 4) with the exception of laboratory abnormalities judged to be non-life-threatening, in which case they should be managed as severe reactions (e.g., Grade 3).

Caso clínico 2: Izaskun

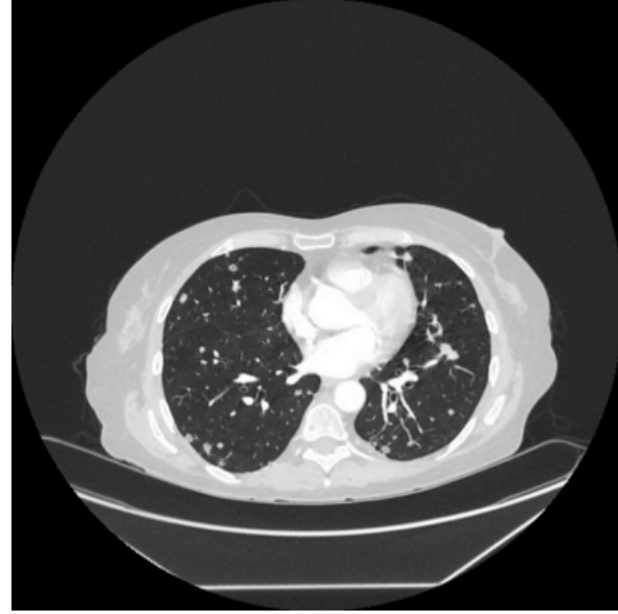
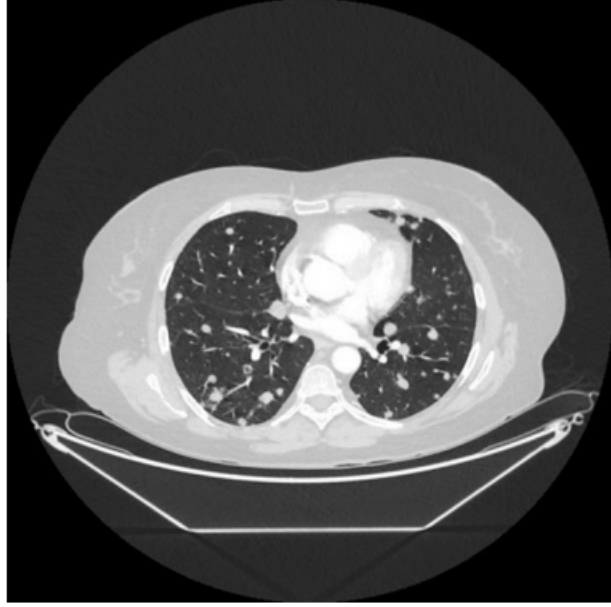
Toxicidad:

-Último TC CTAP 5.5.25: **respuesta parcial mantenida** (RECIST 1.1: disminución del 49% de las lesiones diana con respecto a TC).

Continúa 24º CICLO PEMBROLIZUMAB-LENVATINIB 14 mg/día-
artromialgias grado 2.



TC basal enero 24



TC octubre 2024

Conclusiones:

- Pembrolizumab-lenvatinib puede considerarse el estándar en segunda línea del carcinoma de endometrio pMMR tras platino.
- Es más efectivo cuanto antes se utilice, aunque también puede ser útil en líneas sucesivas.
- El manejo de la toxicidad derivada de ITK e ICI es complejo, por lo que hay conocerlo bien e instruir a los pacientes para detectar los efectos adversos lo antes posible y así actuar en consecuencia para una correcta tolerancia.



3^a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLÓGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

Eskerrik asko!