

3<sup>a</sup>

Jornada  
de Actualización  
**EN CÁNCER  
GINECOLÓGICO**



Bilbao  
**12-13  
junio  
2025**

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



3a

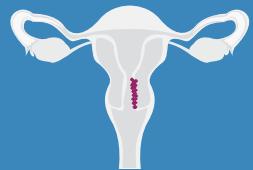
Jornada  
de Actualización  
**EN CÁNCER  
GINECOLÓGICO**

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 mundo<sup>1</sup>**



En el mundo: 2<sup>a</sup> neoplasia ginecológica más frecuente

En España: 1<sup>a</sup> neoplasia ginecológica más frecuente



# Incidencia y prevalencia en aumento

**420 368**

nuevos casos  
en el mundo<sup>2</sup>

**2022**

**97 723**

muertes en  
el mundo<sup>3</sup>

**La incidencia del cáncer de endometrio  
seguirá aumentando en todo el mundo<sup>a,2</sup>**

**564 070**

nuevos casos estimados  
en el mundo<sup>2</sup>

**2045**

**153 163**

muertes estimadas  
en el mundo<sup>3</sup>



<sup>a</sup>Tasas 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.

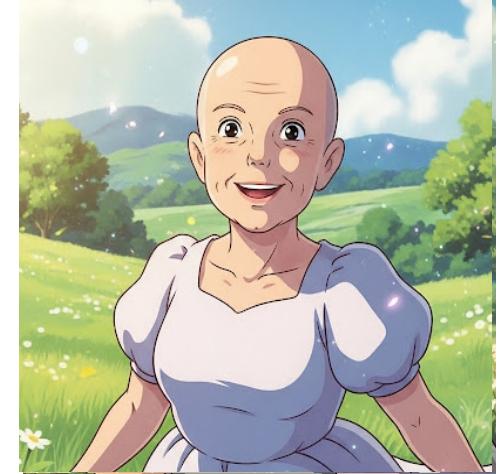


Cirugía y  
estadiaje  
quirúrgic  
o

Histerectomía y doble  
anexectomía

# Caso clínico 1: Carmen

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



Cirugía y  
estadaje  
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.

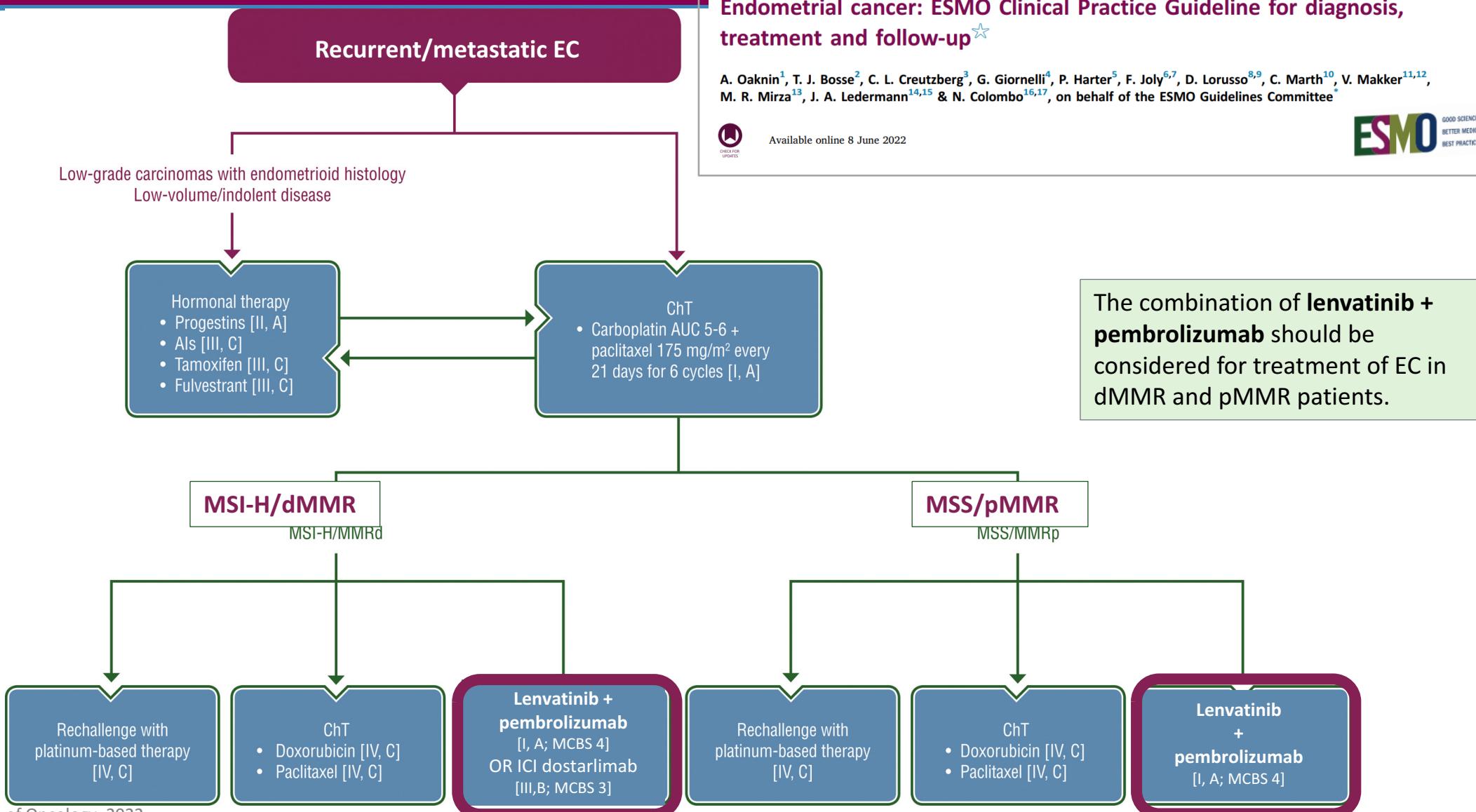


# ESMO Guidelines 2022: Metastatic EC

Rationale

Guidelines

ESMO-MCBS

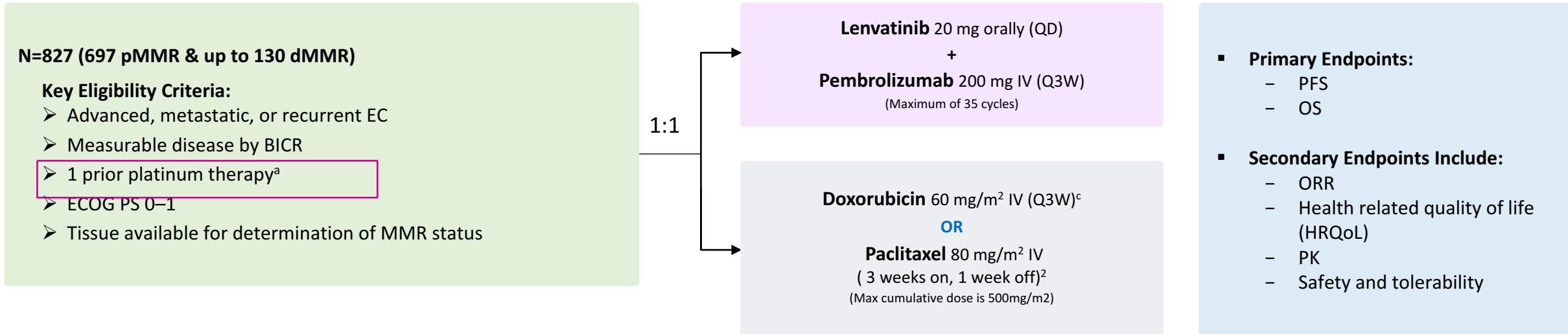




# KEYNOTE-775/ESTUDIO 309

---

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



## Factores de estratificación:<sup>2</sup>

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\*<sup>1</sup>

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

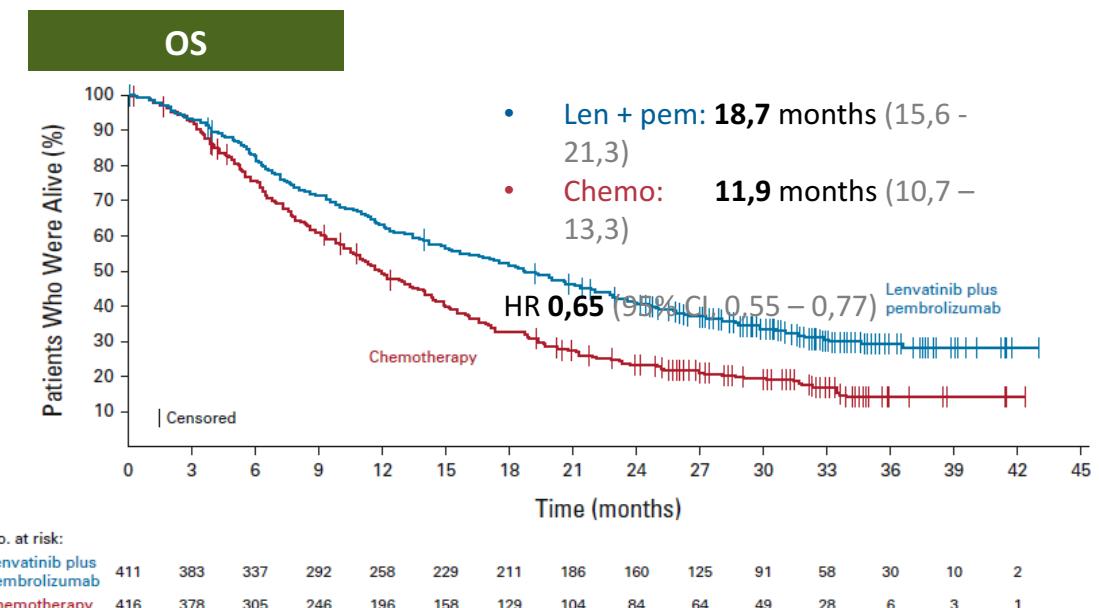
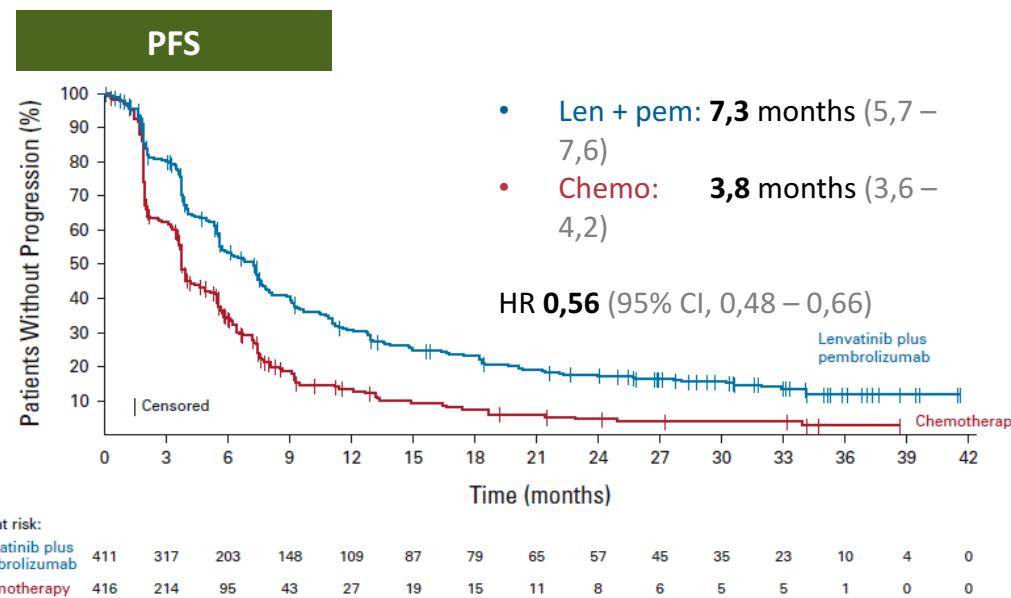
1. Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5): 437-448.

# 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)
<b>EF ECOG, nº (%)<sup>j</sup></b>		
0	246 (59,9)	241 (57,9)
1	164 (39,9)	175 (42,1)
<b>Características histológicas al diagnóstico inicial nº (%)<sup>l</sup></b>		
<b>Carcinoma endometrioide</b>	243 (59,1)	254 (61,1)
<b>Alto grado</b>	94 (22,9)	90 (21,6)
<b>Bajo grado</b>	59 (14,4)	54 (13,0)
<b>No especificado<sup>ll</sup></b>	90 (21,9)	110 (26,4)
<b>Carcinoma seroso</b>	103 (25,1)	115 (27,6)
<b>Carcinoma de células claras</b>	30 (7,3)	17 (4,1)
<b>No específico</b>	22 (5,4)	16 (3,8)

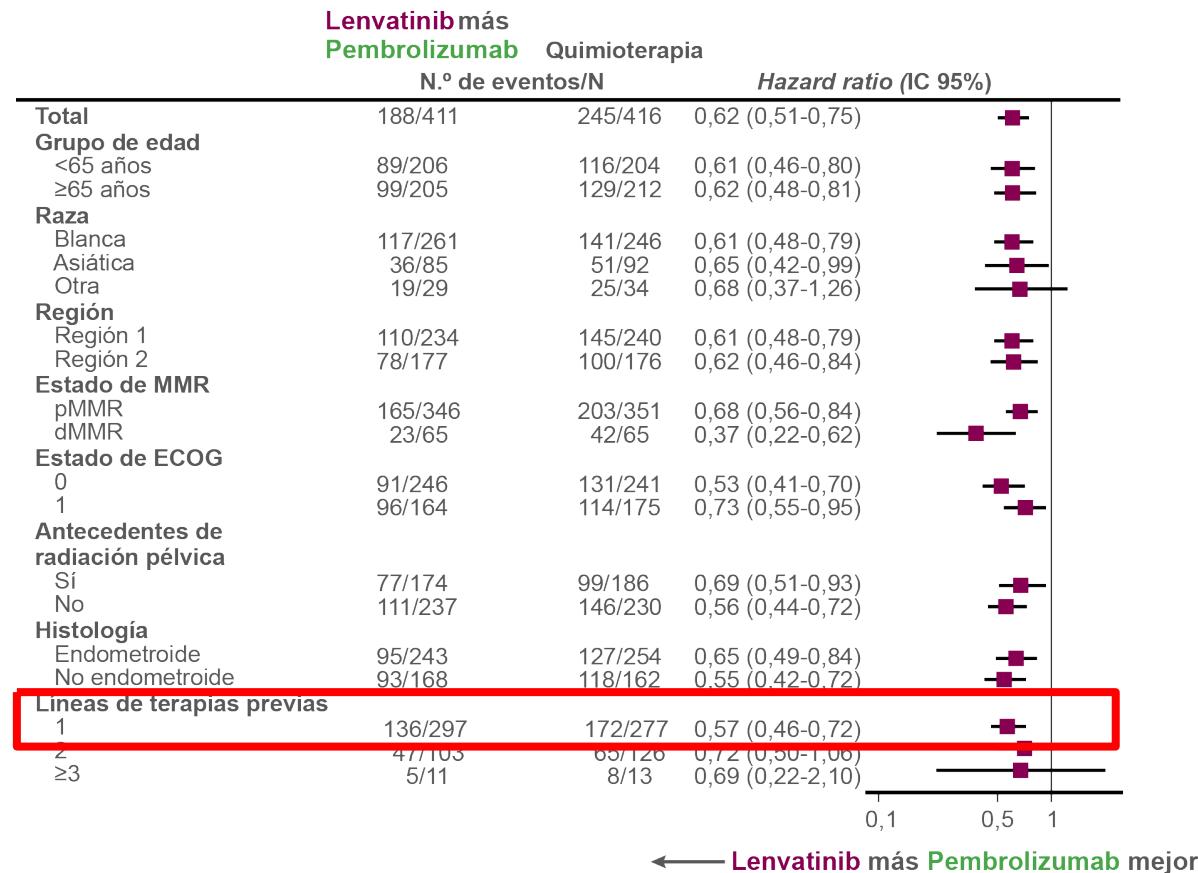
Un 35% de los pacientes del grupo KEYTRUDA + LENVIMA recibió tratamiento sistémico previo (neoadyuvante o adyuvante) frente al 38,2% de los pacientes del grupo quimioterapia.<sup>1</sup>

# 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)<sup>2</sup>



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

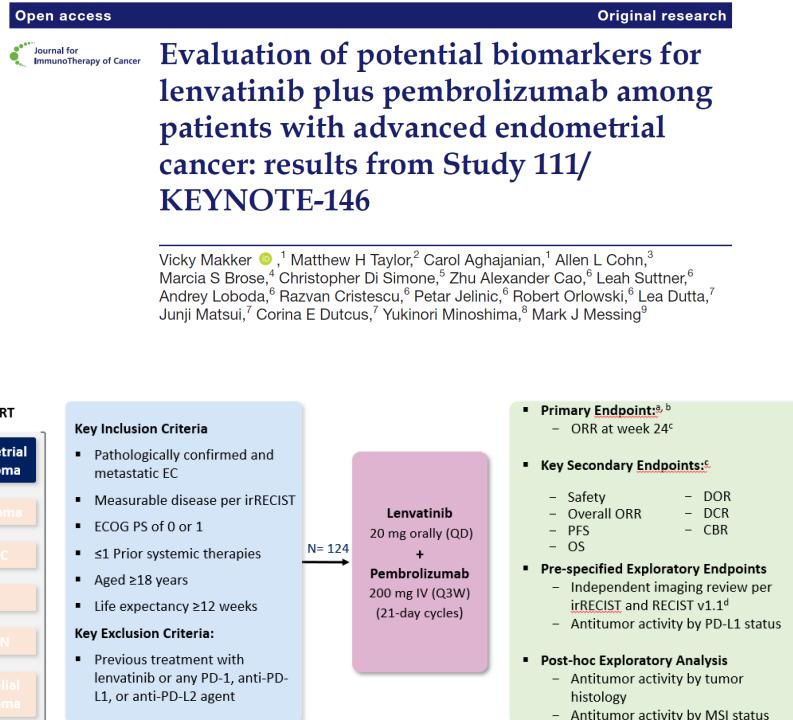
Región 1: Europa, EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda e Israel. Región 2: Resto del mundo.

dMMR = deficiencia del sistema de reparación de emparejamiento erróneos; EF ECOG = estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; MMR = sistema de reparación de emparejamiento erróneos; pMMR = competente en sistema de reparación de emparejamiento 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



**Table 3** Objective response rates by status of select genes

Gene*	All patients		MSS group	
	Gene*	Responders, n/N	ORR, % (95% CI)	Responders, n/N
<b>PIK3CA</b>				
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)
<b>PTEN</b>				
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)
<b>TP53</b>				
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.

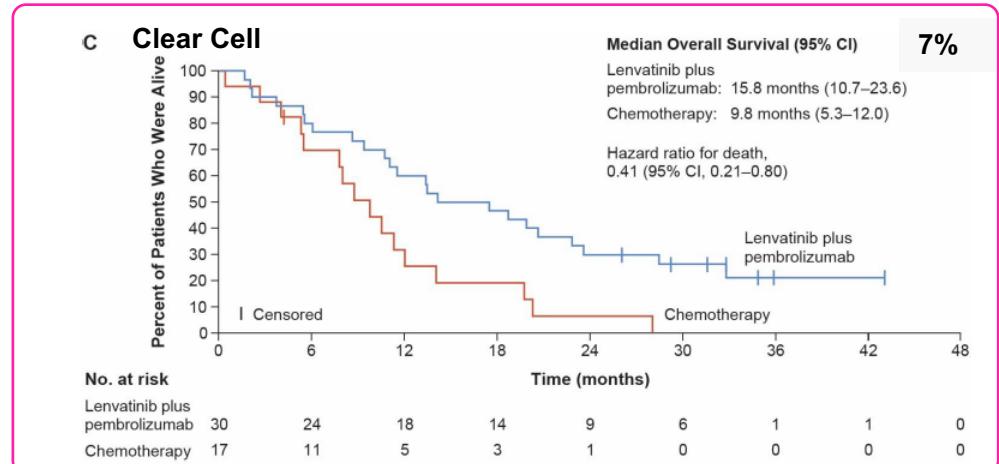
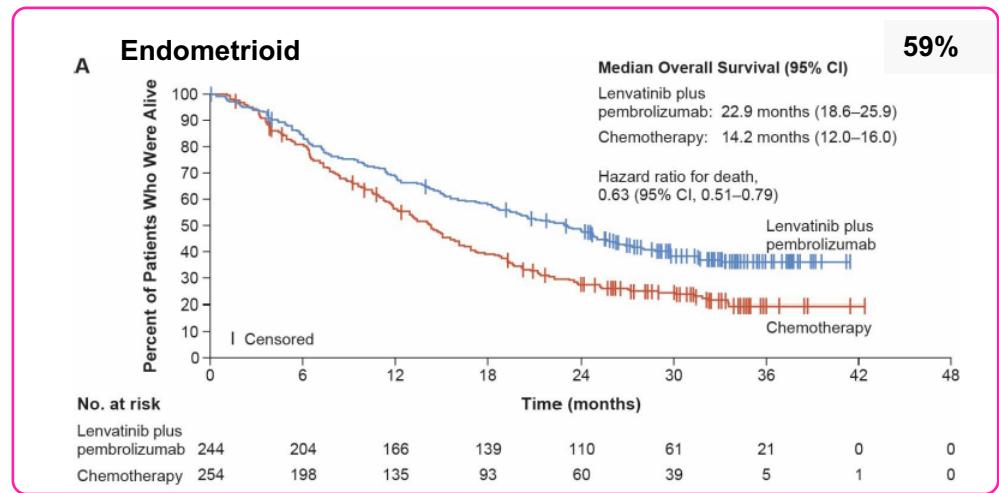
ORR 44% en ptos p53 mut

# Análisis lenva+pembro en pacientes p53 mutados- OS

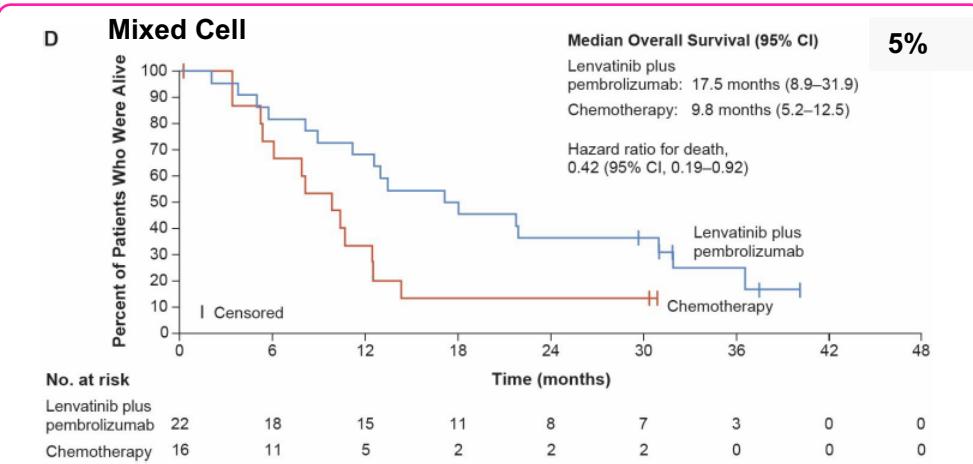
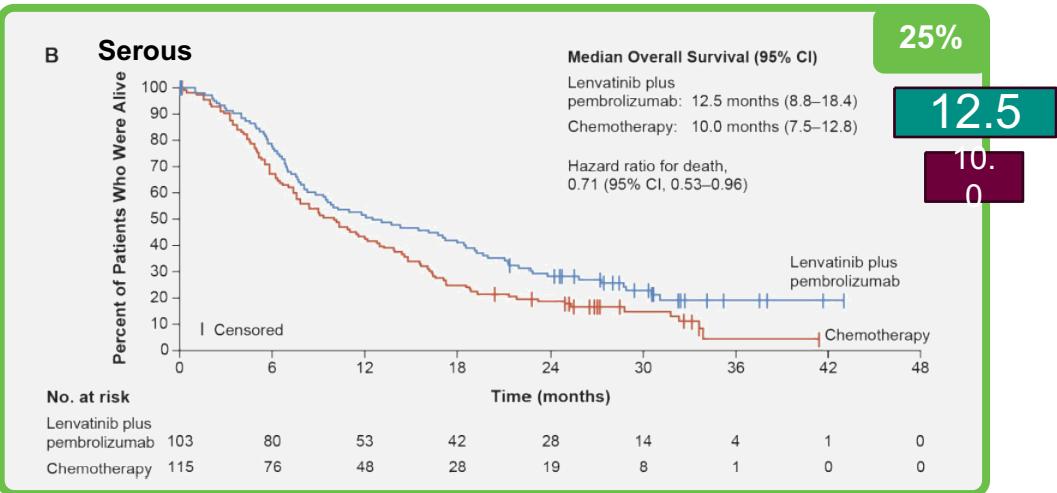
 Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775

Vicky Makker, MD<sup>1</sup>; Nicoletta Colombo, MD<sup>2</sup>; Antonio Casado Hernández, MD<sup>3</sup>; Bradley J. Monk, MD<sup>4</sup>; Helen Makker, MD<sup>5</sup>; Alessandro D. Santin, MD<sup>6</sup>; David S. Miller, MD<sup>7</sup>; Richard G. Moore, MD<sup>8</sup>; Sally Baon-Hay, MBBS<sup>9</sup>; Isabelle Ray-Coquard, MD<sup>10</sup>; Kimio Ushijima, MD<sup>11</sup>; Kan Yonemori, MD<sup>12</sup>; Yong Man Kim, MD<sup>13</sup>; Eva M. Guerra Alza, MD<sup>14</sup>; Ulus A. Sarılı, MD<sup>15</sup>; Steven Bird, MS<sup>16</sup>; Robert Ofriawski, MD<sup>17</sup>; Jodi McKenzie, PhD<sup>18</sup>; Chinyere Okpara, PhD<sup>19</sup>; Giannarina Baresi, MD<sup>20</sup>; and Domenica Lorusso, MD<sup>21</sup>

## ESTUDIO 309/ KEYNOTE 775



## Beneficio de OS en ptos serosos (fundamentalmente p53 mut)



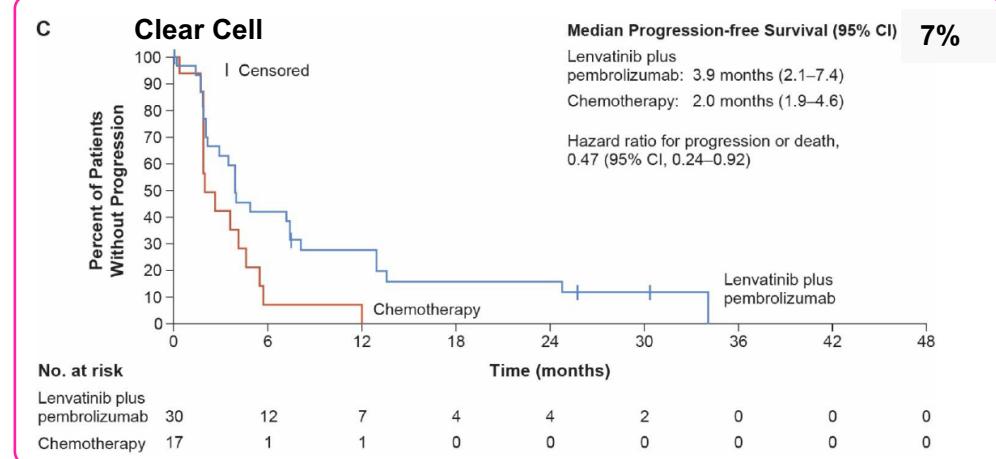
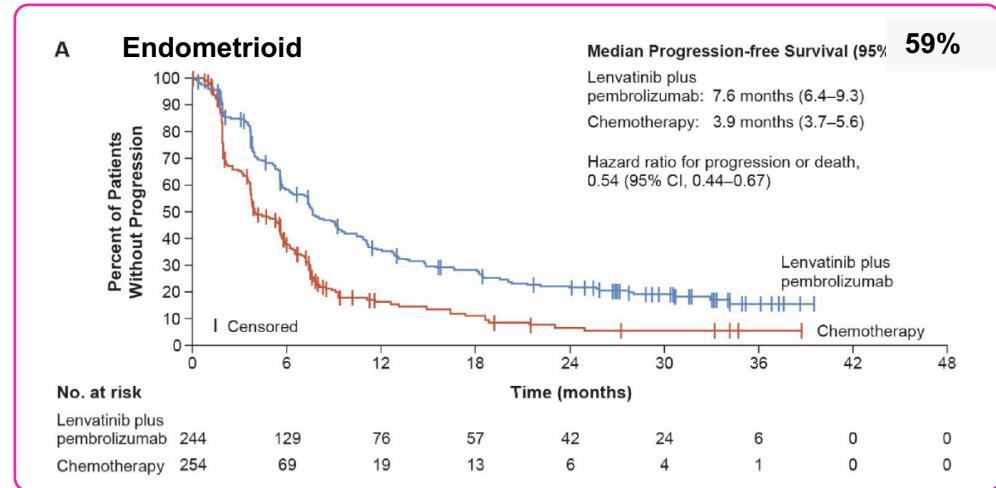
# Análisis lenva+pembro en pacientes p53 mutados- PFS

Check for updates

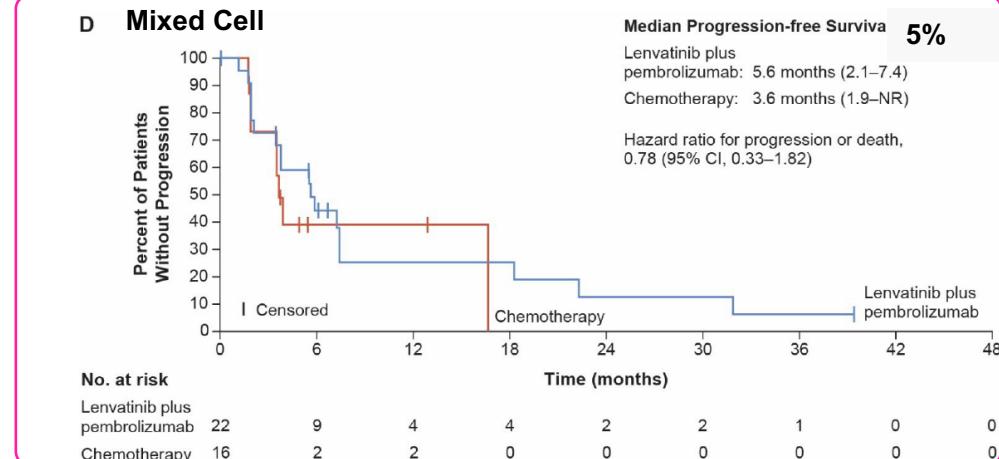
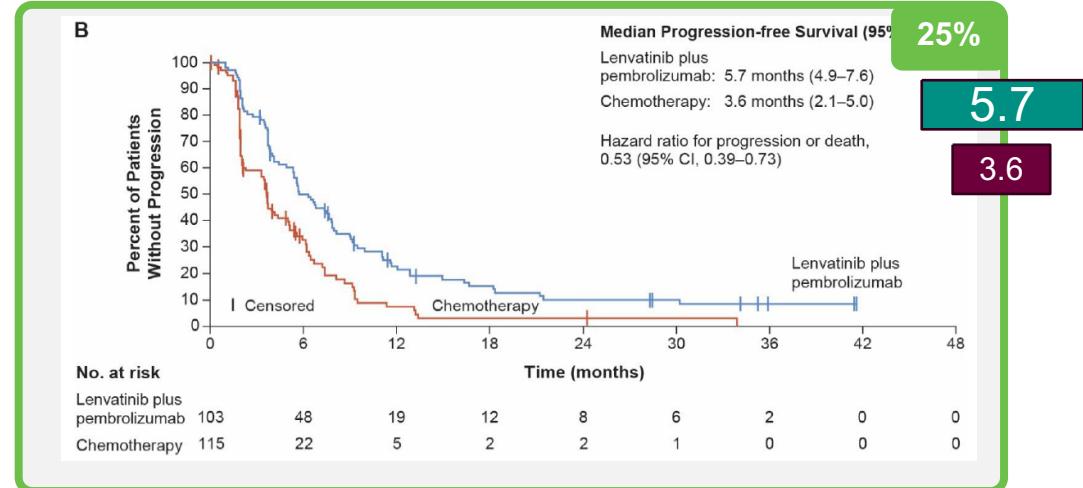
 Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775

Vicky Makker, MD<sup>1</sup>; Nicoletta Colombo, MD<sup>2</sup>; Antonio Casado Hernández, MD<sup>3</sup>; Bradley J. Monk, MD<sup>4</sup>; Helen Makker, MD<sup>5</sup>; Alessandro D. Santin, MD<sup>6</sup>; David S. Miller, MD<sup>7</sup>; Richard G. Moore, MD<sup>8</sup>; Sally Baner-Hay, MBBS<sup>9</sup>; Isabelle Ray-Coquard, MD<sup>10</sup>; Kimio Ushijima, MD<sup>11</sup>; Kan Yonetom, MD<sup>12</sup>; Yong Man Kim, MD<sup>13</sup>; Eva M. Guerra Alza, MD<sup>14</sup>; Ulus A. Sanlı, MD<sup>15</sup>; Steven Bird, MS<sup>16</sup>; Robert Ofriawski, MD<sup>17</sup>; Jodi McKenzie, PhD<sup>18</sup>; Chiyyene Okpara, PhD<sup>19</sup>; Giannarina Barlesi, MD<sup>20</sup>; and Domenica Lorusso, MD<sup>21</sup>

## ESTUDIO 309/ KEYNOTE 775



## Beneficio de PFS en ptas serosas (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 endometrioide grado I.
- RM pelvis: masa que invade de forma difusa parametrio derecho y serosa (estadio III).
- TC CTAP: no M1.

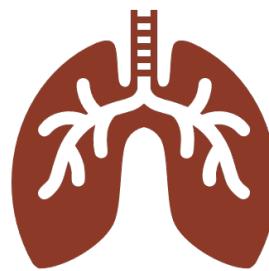


# Caso clínico 2: Izaskun



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

Cáncer endometrioides bien diferenciado grado I + células claras grado 3 estadio IVA de FIGO (pT4 pN2).<sup>1</sup>



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



## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>

## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

# Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

PD ILP  
8m

-2<sup>a</sup> L retratamiento con CBDCA 6 AUC (por neurotoxicidad grado 3)

## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

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

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

## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

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

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

PD SLP  
3m

3<sup>a</sup> L doxorrubicina 40mg/m<sup>2</sup> iv / 4 semanas

## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

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

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

3<sup>a</sup> L doxorrubicina 40mg/m<sup>2</sup> iv / 4 semanas x6c

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

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

**4<sup>a</sup> L letrozol 2,5 mg/24h**

## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

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

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

3<sup>a</sup> L doxorrubicina 40mg/m<sup>2</sup> iv / 4 semanas x6c

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

4<sup>a</sup> L letrozol 2.5 mg/24h

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

## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

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

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

3<sup>a</sup> L doxorrubicina 40mg/m<sup>2</sup> iv / 4 semanas x6c

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

4<sup>a</sup> L letrozol 2.5 mg/24h

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

## Caso clínico 2: Izaskun

1<sup>a</sup> L CBDCA 6 AUC – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x6c

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

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

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

3<sup>a</sup> L doxorrubicina 40mg/m<sup>2</sup> iv / 4 semanas x6c

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

4<sup>a</sup> 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 309<sup>2</sup>

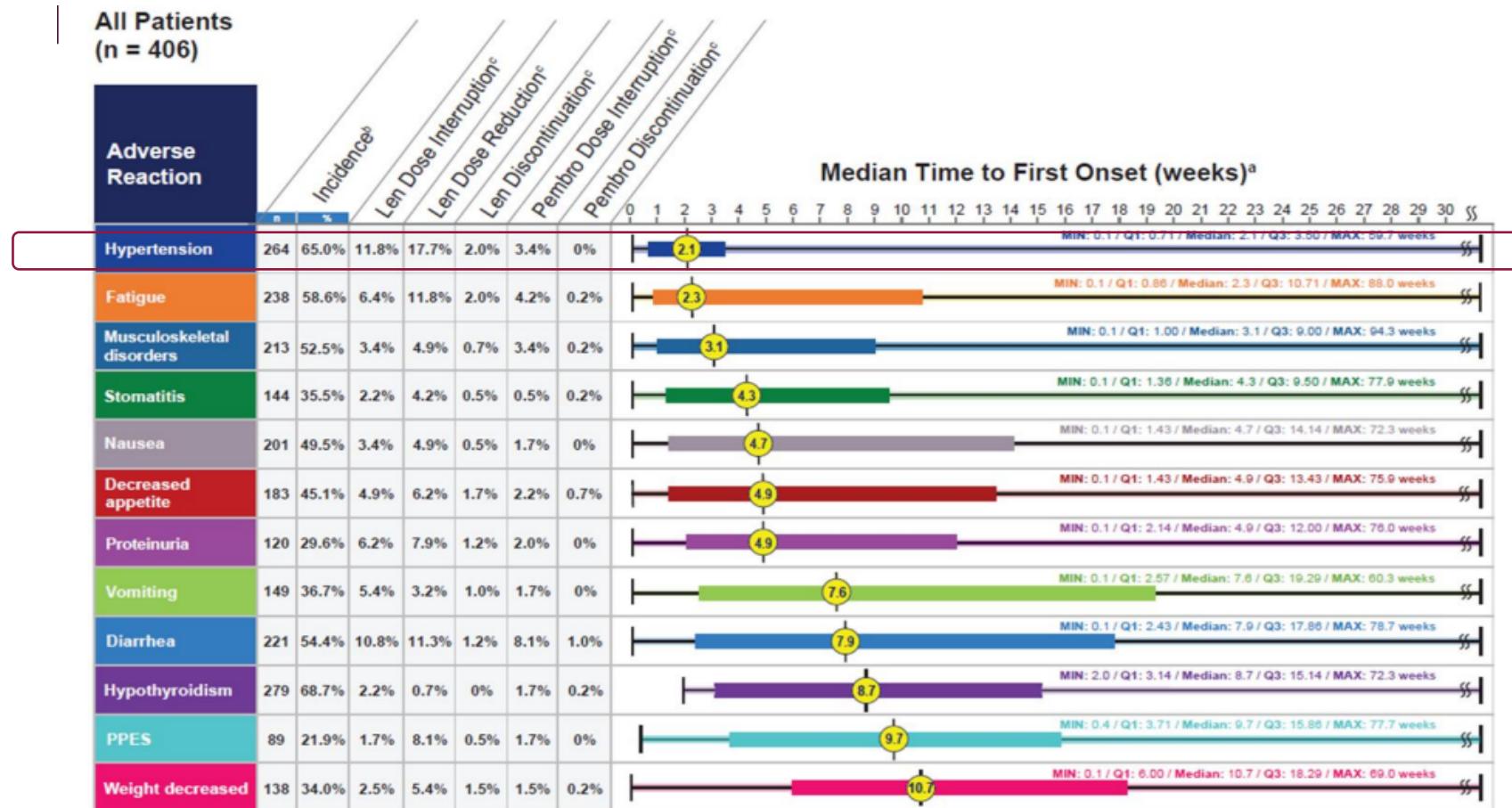
Evento <sup>a</sup>	Lenvatinib más Pembrolizumab (n=406)		Quimioterapia (N = 388)	
	Cualquier Grado	Grado ≥3 <sup>b</sup>	Cualquier Grado	Grado ≥3 <sup>b</sup>
EAET, nº (%)	405 (99,8)	366 (90,1)	386 (99,5)	286 (73,7)
Hipertensión	264 (65,0)	159 (39,2)	20 (5,2)	10 (2,6)
Hipotiroidismo	239 (58,9)	6 (1,5)	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, nº (%) <sup>c</sup>	395 (97,3)	320 (78,8)	364 (93,8)	233 (60,1)
EAEI (para pembrolizumab), nº (%) <sup>d</sup>	279 (68,7)	54 (13,3)	17 (4,4)	1 (0,3)
EACS (para lenvatinib), nº (%) <sup>d</sup>	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<sup>a</sup> de reacciones adversas clave y manejo de dosis en la población pMMR del estudio 309/KEYNOTE-775 (población de análisis de seguridad)



# HTA (65%, G3-4 39%)

## HIPERTENSIÓN

### EVALUACIÓN<sup>1</sup>

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<sup>1</sup> ≠ CTCAE v5<sup>2</sup>

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 5;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.html](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.html). Última consulta: Abril 2022. 3. Ponikowski P, Voors 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;37(21):229-230]. Eur Heart J. 2016;37(21):259-2200.

## TRATAMIENTO<sup>1,3</sup>

### 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)

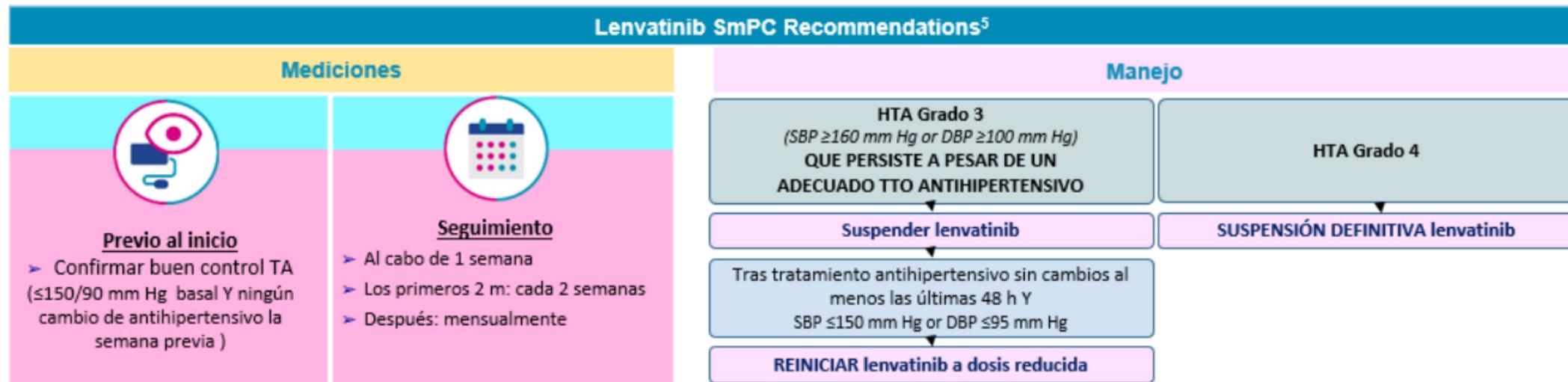
### SEGUNDA LÍNEA

**β-bloqueantes** como por ejemplo  
Nebivolol  
Metoprolol

**¿HTA resistente?**  
Antagonistas de aldosterona  
Diuréticos ahoradores de potasio  
Diuréticos tiazídicos

Hipopotasemia: riesgo de prolongación QTc

ES-LENB-22-00043



# Caso clínico 2: Izaskun

Toxicidad:

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



# Hipotiroidismo (58%, G3 1.5%)

## AFFECTACIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDEA POR ITK Y SU MANEJO

### ETIOPATOGENIA<sup>1</sup>

Hipótesis más probable: afectación vascular



**Hipótesis alternativas:**

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

**FACTORES DE RIESGO<sup>2</sup>**

Sexo femenino

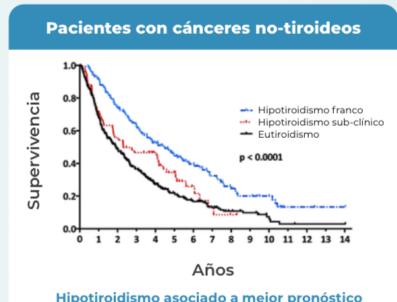
Aparición en <6 meses desde inicio de ITK

**ITKs con mayor riesgo de disfunción tiroidea:**

- Sunitinib\*
- Cabozantinib
- Lenvatinib

\*No autorizado para el tratamiento de HCC

### POSIBLE IMPACTO SOBRE SUPERVIVENCIA<sup>2</sup>



Hipopotiroidismo asocial a mejor pronóstico

### DIAGNÓSTICO / MONITORIZACIÓN<sup>3</sup>

Determinación TSH en suero PREVIA al inicio de ITK



**Educar al paciente**

**Hipotiroidismo:**  
- Astenia, aumento peso, somnolencia, estreñimiento...

**Hipertiroidismo:**  
- Astenia, pérdida de peso, sudor, diarrea, nerviosismo...

\*Opinión de autor: Dra. Peiró

### TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO<sup>4</sup>

**Hipotiroidismo previo a inicio ITK:**

- Revisar que los niveles de hormonas tiroideas son los correctos antes de iniciar los ITK
- Reevaluar 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 (Troxina baja con TSH elevada >10) o subclínico (Troxina normal con TSH >10), debería iniciarse tratamiento sustitutivo de forma individualizada, consultando con su endocrinólogo 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 (βbloqueantes, antitiroides de forma excepcional)
- En pacientes sintomáticos o con hipertiroidismo persistente más allá de 2-3 semanas, consultar con su endocrinólogo referente.

ES-LENB-22-00045

# Caso clínico 2: Izaskun

## Toxicidad:

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



# DIARREA (54%, G3-4 7.6%)



Lenvatinib + pembrolizumab (n=342) <sup>1-3</sup>											
INCIDENCE <sup>1-3</sup>				ONSET <sup>2</sup>	MANAGEMENT <sup>2</sup>				DISCONTINUATION <sup>2</sup>		
Grade 1	Grade 2	Grade 3	All Grades		Treatment	Dose Modifications			Lenva	Pembro	
26%	21%	8%	55%	Median Time to First Onset 8.1 weeks <sup>c</sup>	35%	11%	12%	8%	1%	1%	

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

a. Patients may have received >1 medication to treat a specific adverse reaction.

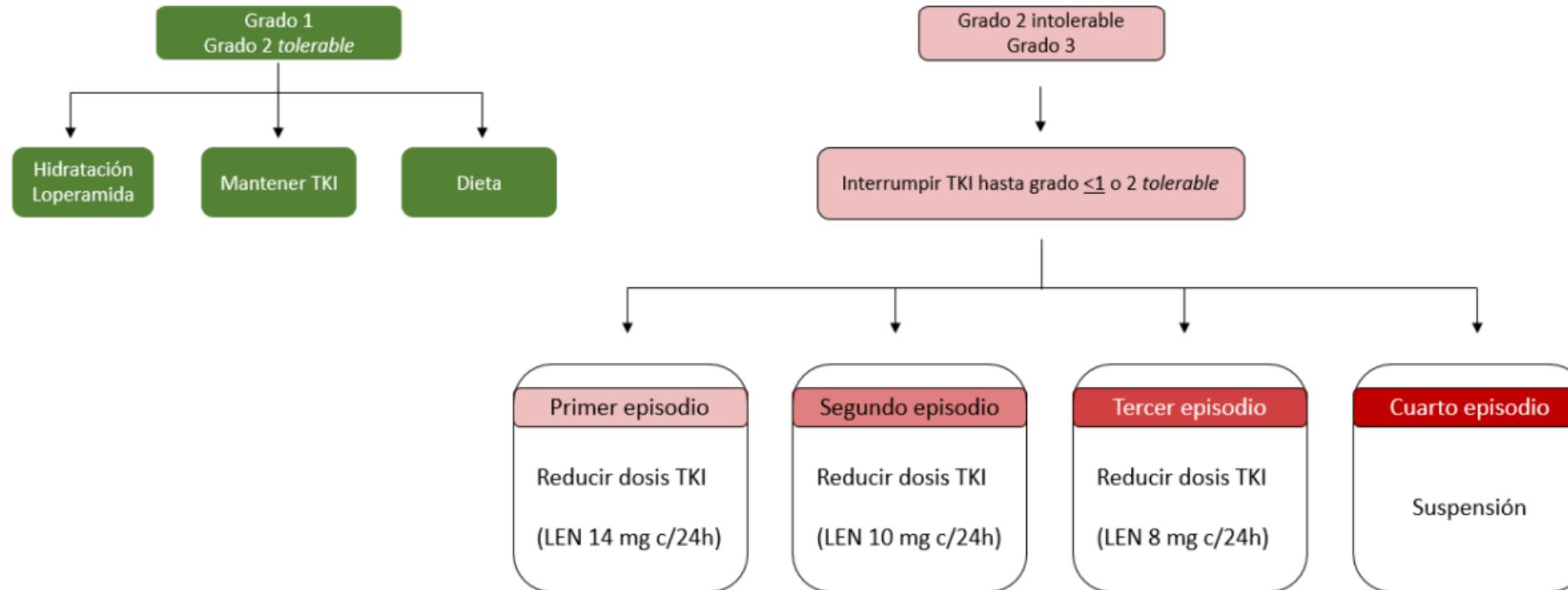
b. Medications included are those received in ≥ 5% of patients for the listed adverse reaction.

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

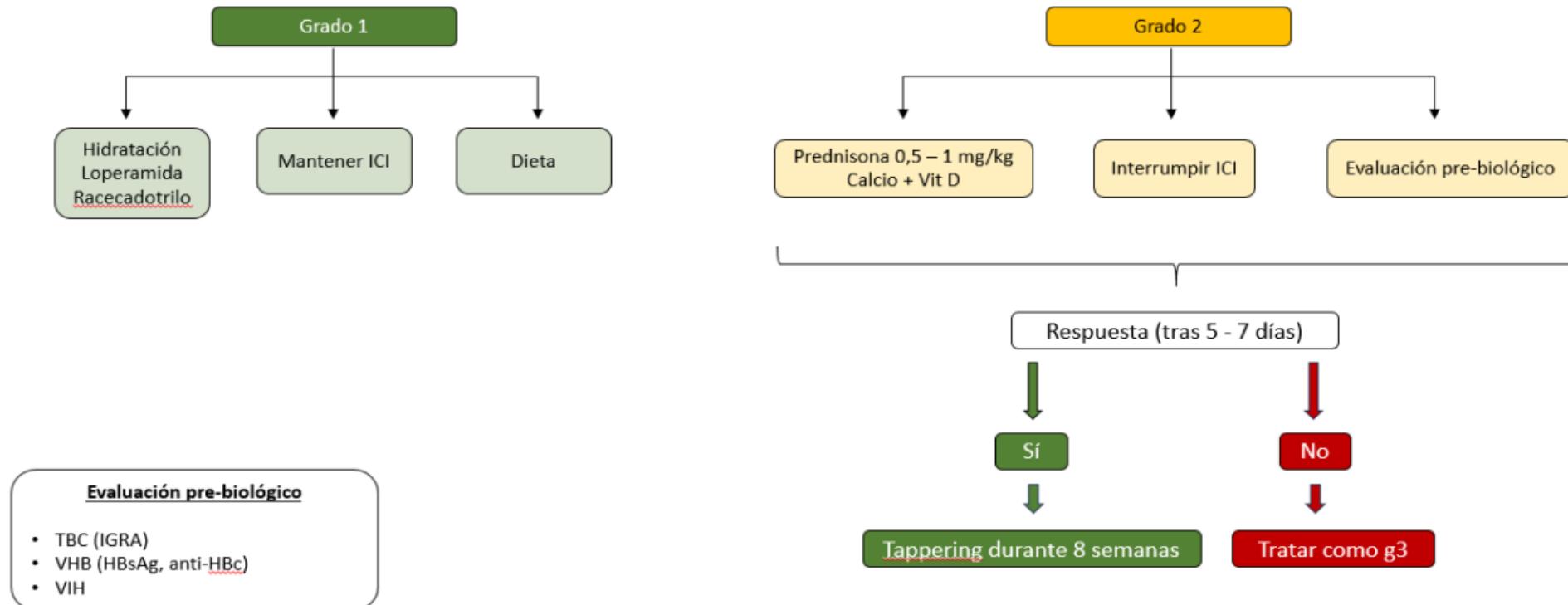
An **antidiarrhoeal** agent was recommended to the patient at the **start of study treatment** and patients were instructed and educated to initiate **antidiarrhoeal** treatment at the **first onset of soft bowel movements**<sup>4</sup>



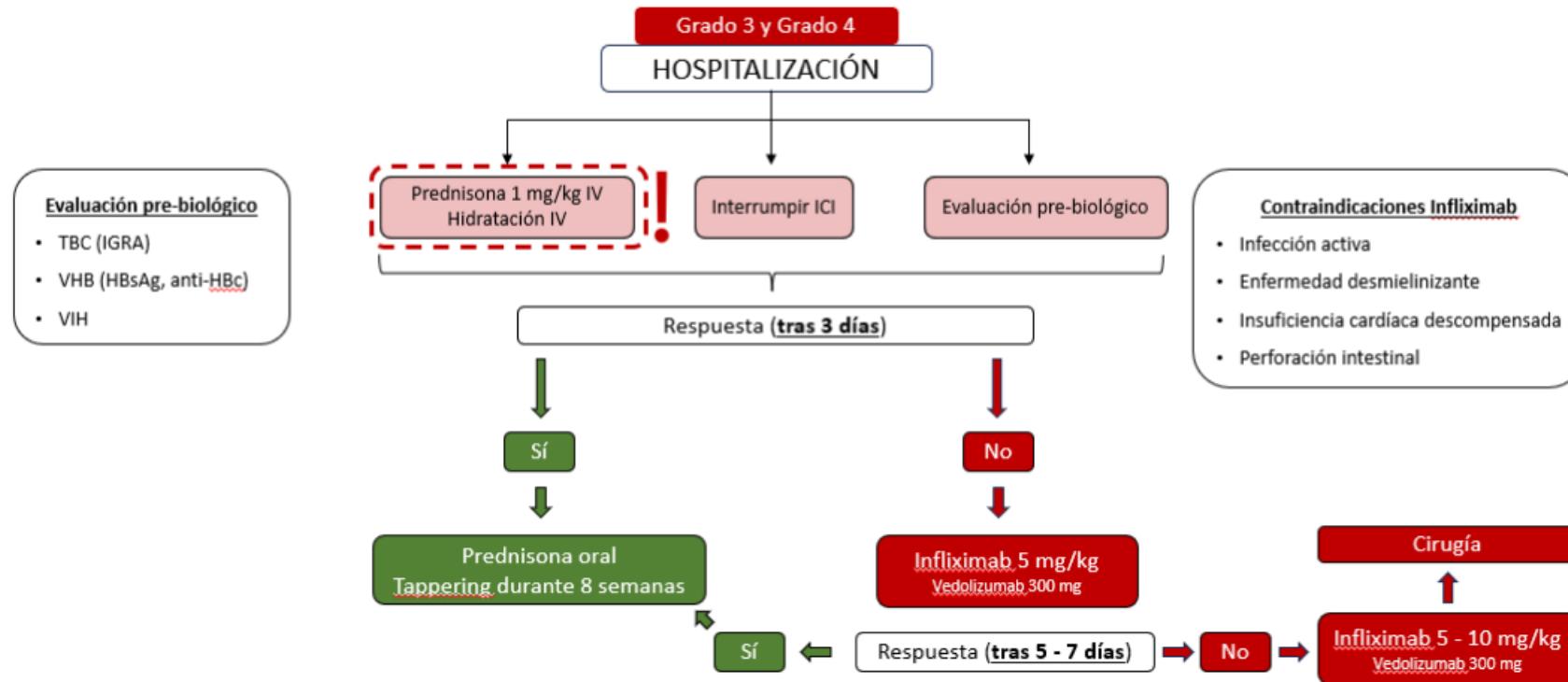
# DIARREA ASOCIADA A ITK



# 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?



>> 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 topicos.
3. Corticoides sistémicos.

### mTKI

#### >> Mucositis/Estomatitis

##### CLÍNICA:

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

##### TRATAMIENTO:

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

Generalmente leves

### anti-PD1

#### >> Síndrome seco – xerostomia.

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

### CAQUEXIA<sup>1</sup>

**Tumor**

- Alteraciones mecánicas, funcionales
- Alteraciones metabólicas
- Citoquinas proinflamatorias: IL, TNF, ...
- ↑ Proteolisis + Lipolisis + Gasto energético
- Anorexia

Def: Síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida continua 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 EVALUACIÓN<sup>1</sup>**

PRECAQUEXIA	CAQUEXIA	CAQUEXIA REFRACTARIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de peso ≤ 5%</li> <li>Anorexia y cambio metabólico</li> </ul> <p><b>ACTUAR!</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de peso &gt;5%</li> <li>Reducción de peso &gt;2%</li> <li>Sarcopenia y pérdida de peso &gt;2%</li> </ul> <p>A menudo reducción de la ingesta alimentaria e inflamación sistémica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado de caquexia variable</li> <li>Enfermedad cancerosa progresiva y sin respuesta al tratamiento antineoplásico</li> </ul> <p>Supervivencia esperada &lt; 3 meses</p>

**2**

1. Fearon K, 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):187-196. 4. Arribas L, Hurtado L, Sendros M, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. Nutrition. 2017;33:297-303.

### MALNUTRICIÓN<sup>3</sup>

**CAUSAS RELACIONADAS CON EL PACIENTE**

- Hábitos tóxicos
- Depresión
- Sarcopenia

**CAUSAS RELACIONADAS CON EL TUMOR**

- Dolor
- Caquexia cancerosa
- Malabsorción
- Hipoalbuminemia

**CAUSAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO**

- Náuseas
- Vómitos
- Astenia
- Anorexia
- Diarrea
- Sarcopenia

**EVALUACIÓN (CRIBADO NUTRICIONAL)**

Realizar antes de iniciar el tratamiento con ITK      Periódicamente

**“Malnutrition Universal Screening Tool” (Instrumento universal para el cribado de la malnutrición)**

**Paso 1** Puntuación del IMC

IMC kg/m <sup>2</sup>	Puntuación
>20 (≥30 Obesidad)	0
18.5 - 20	1
<18.5	2

**Paso 2** Puntuación de la pérdida de peso

Pérdida de peso importante en los últimos 3-6 meses	Porcentaje	Puntuación
<5	0	0
5 - 10	1	1
>10	2	2

**Paso 3** Puntuación del efecto de las enfermedades agudas

El paciente está muy enfermo y no ha habido, o es probable que no vaya a haber, aporte nutricional durante >5 días      2 puntos

**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

**4**

**Eisai**  
**ASK**  
THE EXPERT

ES-LENB-22-00045

## ¿CÓMO MANEJAR LA MALNUTRICIÓN Y LA CAQUEXIA?

### DETECCIÓN PRECOZ<sup>1,2</sup>

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<sup>1,2</sup>

#### 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 [aqui](#)

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 MULTIMODAL<sup>3</sup>

#### 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)

ENLACE

# Identificación de efectos adversos: controles analíticos y funcionales

## recomendados en FT

Design

Importante llevar a cabo controles!



Inicio tratamiento



CONTROLES	SEMANA								MES
	-1	1	2	3	4	5	6	7	
TA Hemograma F <sup>n</sup> hepática	✓	✓*	✓		✓		✓		✓
ECG Proteinuria F <sup>n</sup> tiroidea	✓								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

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

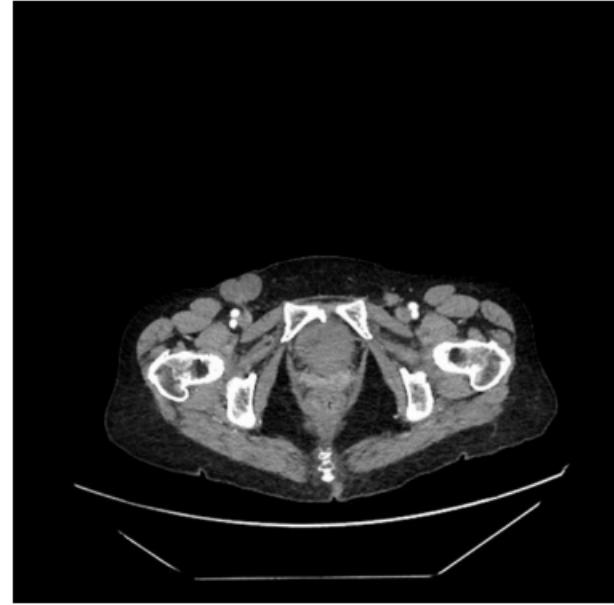
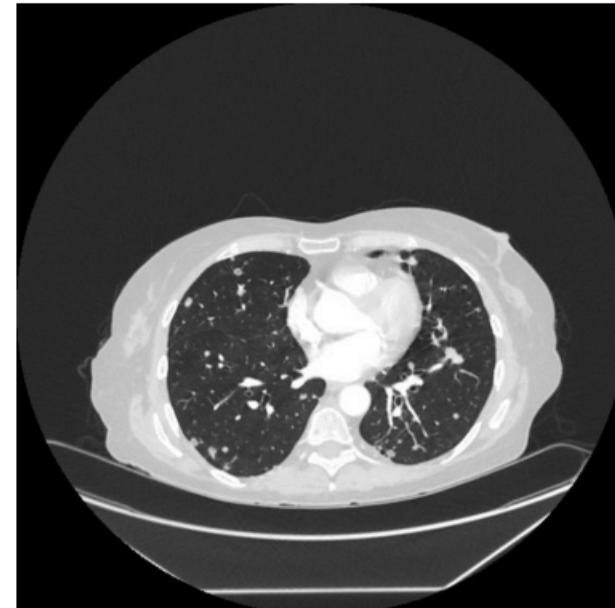
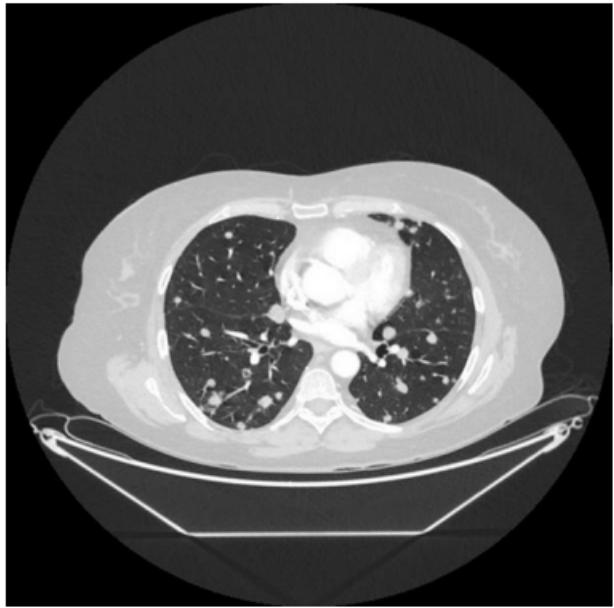
Toxicidad:

-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

MSD

Eisai

# 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.



**3a**

Jornada  
de Actualización  
**EN CÁNCER  
GINECOLÓGICO**

Bilbao  
**12-13  
junio  
2025**

# **Eskerrik asko!**