Toxicidad LIMITANTE de los agentes quimioterápicos

Hospital Universitario Ramón y Cajal

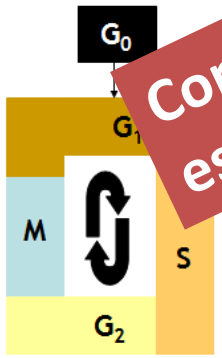
SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Javier López-Jiménez

"El inicio de la clase de quimioterapia…"

ETIOPATOGENIA DE LAS NEOPLASIAS
Célula tumoral: Ciclo celular alterado



a quiescente
blemente origen de recidivas

sis de proteínas
✓Punto de restricción al final

- **S:**
  - ✓Duplicación del DNA
- **G_2:**
  - ✓Producción maquinaria neces para la mitosis
  - ✓Punto de restricción al final
- **Mitosis:**
  - ✓División celular
  - ✓Punto de restricción

Con diana específica

ETIOPATOGENIA DE LAS NEOPLASIAS
Principios crecimiento cel. tumoral

- **Leyes de Skipper:**
  - ✓Tiempo de duplicación tumoral es independiente de su volumen
  - ✓Los fármacos antitumorales siguen una cinética de orden 1 (destruyen un % de células tumorales)

Leucemia aguda

10^{12} cel tumorales (1 Kg de leucemia) — ENF. ACTIVA

Tto de Inducción

10^{9} cel tumorales (1 g de leucemia) — REMISION

…pero…

¿Pueden curarse? 10^{12}

Alquilantes

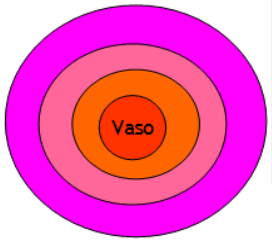
Derivados de plantas

ETIOPATOGENIA DE L OPLASIAS
Principios cr tumoral

- **Leyes de S**
  - ✓ on tumoral es independiente de su vol

Antimetabolitos

…pero…



- La población tumoral es heterogénea:
  - -Diferente oxigenación y aporte de sustratos
  - -Nuevas mutaciones
- A partir de una "masa", el crecimiento se enlentece (Cinética gompertziana)

Antibióticos

Biológicos

Antihormonales

“…El final de la clase de quimioterapia”

Toxicidad limitante: ¿Sólo el fármaco?

Toxicidad limitante

Toxicidad, generalmente relacionada con la dosis, que pone barreras al uso del quimioterápico

El fármaco

Antraciclinas: Cardiotoxicidad

Platino: Nefrotoxicidad, emesis

La enfermedad

Lenalidomida en LLC

Lenalidomida en MM

El paciente/comorbilidades

Edad

Insuficiencia renal

Caso clínico: Paciente con MM

- ✓ **Varón, 63 años, diagnosticado de Mieloma Bence-Jones en 2005:**
  - Début: Angor hemodinámico
  - Analítica:
    - Anemia: 8 g/dl
    - Creatinina: 2,7 mg/dl (aclaramiento: 40 ml/min)
    - Hipercalcemia
    - Proteinuria: 6 g (Kappa)
    - β_2 microglobulina: 5 mg/l
    - Albúmina: 2 g/dl
  - Serie ósea: Lesiones líticas en calota
  - Médula ósea: Infiltración del 80% por plasmáticas clonales
- ✓ **Mieloma múltiple Bence-Jones III-A, ISS: 3.**
- ✓ **Tratamiento: GEM05MENOS65-like:**

  VAD/VBMCP --- Bortezomib x 2 ---TASPE

La enfermedad:
Nefrotoxicidad, mielotoxicidad

Hospital Universitario Ramón y Cajal

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Javier López-Jiménez

¿Quién sufre Insuficiencia renal?

- ✓ **Cifra creatinina no es suficiente: 1.49 mg/ml--- 20-90ml/min**
- ✓ **Otras:**

¿Recogió la orina?
Aumento excrecc. túbulos si IR

Table 1. Prediction Equations for GFR Currently Used or Proposed For Use in Clinical Practice

Name	Equation
Cockcroft-Gault*	CrCl (ml/min) = {[140−age (years)] × body weight (kg) × constant}/Scr (micromol/L) constant = 1.23 if male or 1.04 if female or CrCl (ml/min) = {[140−age (years)] × body weight (kg) × 0.85 (if female)}/[Scr (mg/dL) × 72]
MDRD†	
Original equation	GFR (ml/min/1.73 m^2) = 186 × $(Scr/88.4)^{-1.154}$ × $age^{-0.203}$ × (0.742 if female) × 1.212 (if African-American)
IDMS traceable	GFR (ml/min/1.73 m^2) = 175 × $(Scr)^{-1.154}$ × $age^{-0.203}$ × (0.742 if female) × 1.212 (if African-American)
Equation based on both serum creatinine and CysC[21]	GFR (ml/min/1.73 m^2) = 177.6 × $Scr^{-0.65}$ × $CysC^{-0.57}$ × $age^{-0.20}$ × (0.82 if female) × (1.11 if black)

¿Cuántos sufren Insuf. Renal en el MM?

Incidencia:

- Al diagnóstico 30-40%:
  - -Cifra de creatinina suele ser inferior a 4 mg/dl
  - -10% precisan diálisis
  - -Mayor en MM cadenas ligeras
- Durante el curso de la enfermedad: 25-50%

Pronóstico:

- En relación a otras causas de I. Renal, peor pronóstico:
  - -Mayor mortalidad a 2 años (58% vs 31%)
  - -Si precisa diálisis: Supervivencia de 1 año vs 4,46 años

¿Empeora o mejora la Insuficiencia renal?

FASE AGUDA

RIFLE	
Stage	Creatinine/GFR Criteria
R	Scr increase ≥ 50% or GFR decrease > 25%
I	Scr increase ≥ 100% or GFR decrease > 50%
F	Scr increase ≥ 200% or GFR decrease > 75% or pCr ≥ 4.0 mg/dL with an increase ≥ 0.5 mg/dL
L	Complete loss of kidney function (need for RRT) > 4 weeks
E	End stage kidney disease (need for RRT) > 3 months
AKI	Abrupt (1-7 days) and sustained (> 24 hours) reduction in kidney function*

RIFFLE:

✓ **Válido en I. Renal Aguda**

✓ **No testada en MM**

¿Empeora o mejora la Insuficiencia renal?

FASE ESTABLE

Table 2. Classification of Chronic Renal Disorders

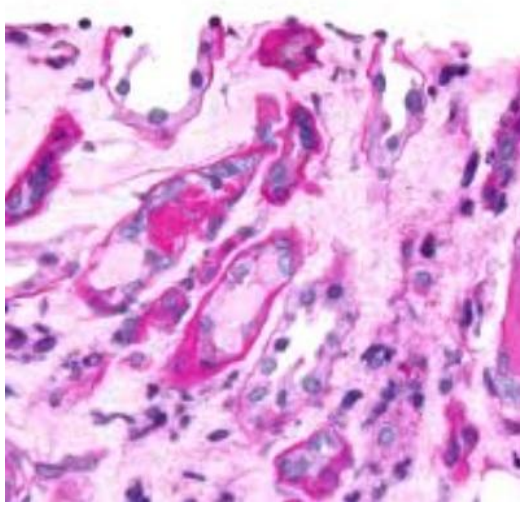
Stage of Renal Impairment	Description	GFR (ml/min/1.73 m^2)
1	Kidney damage with normal or elevated GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild reduction of GFR	60-89
3	Moderate reduction of GFR	30-59
4	Severe reduction of GFR	15-29
5	Renal failure	< 15 or on dialysis

NOTE. Stage 5 is also defined as ESRD, while stage 4 is defined as pre-ESRD.

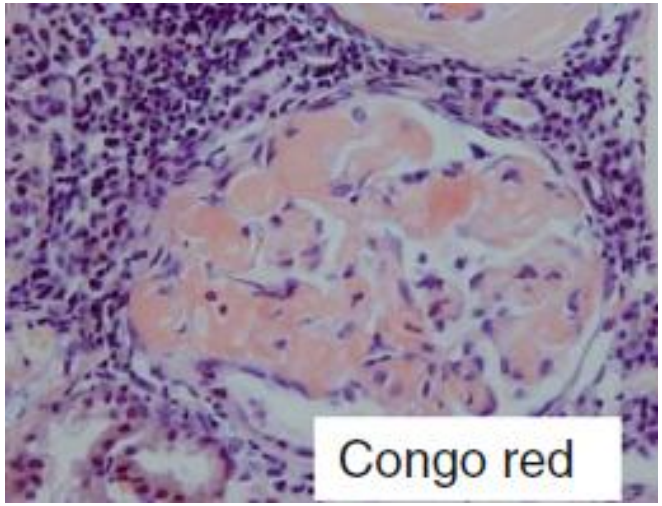
Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease.

Insuf. Renal en el MM: Etiología

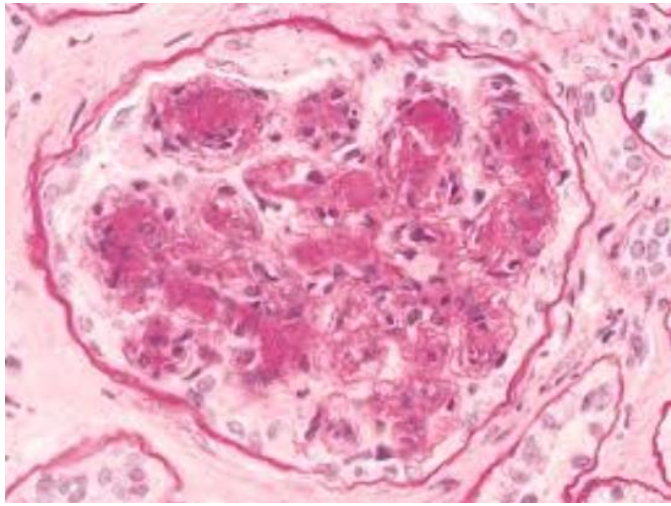
Riñón mieloma
(Casts)



Amiloidosis



Depósito Ig
(MIDD)



Túbulo: B-J

Glomérulo: Albuminuria

Además, influyen:

- Infiltración e hiperviscosidad (raro)
- Hipercalcemia
- Hiperuricemia, deshidratación, nefrotóxicos

Toxicidad limitante en MM
(Influencia de la Insuficiencia renal)

Platino:

- Mielotoxicidad y Empeoramiento función renal

Melfalán oral:

- Mielotoxicidad:
  - ✓ Absorción errática: ayunas
  - ✓ Se reabsorbe y excreta en túbulos---I. Renal
  - ✓ Elevada variabilidad interindividuos
  - ✓ ¿Efecto real de la insuficiencia renal?:
    - Reducción 25% si aclaramiento 15-60 ml/min
    - Reducción 50% si aclaramiento <15 ml/min

Melfalán i.v. a altas dosis:

- ¿Dosis?: 140 mg/m^2, 180 mg/m^2, 200 mg/m^2
- Aumento mucositis
- ¿Aumento toxicidad limitante con Palifermín?
- Pero…

Toxicidad limitante en MM
(Influencia de la Insuficiencia renal)

Table III. Previously published data.

Study	TRM	Melphalan dose (mg/m^2)
Badros *et al* (2001)	5% of 38 patients	140 or 200 (median 200)
Knudsen *et al* (2005)	17% of 29 patients (creatinine clearance <60 ml/min)	140 or 200
San Miguel *et al* (2000)	29% of 14 patients	200
Present study	18·5% of 27 patients	Median 140 (200 in 10/27 patients)

Overall survival (solid line) of myeloma patients (% surviving) *versus* time (years) with 95% CI (broken lines).

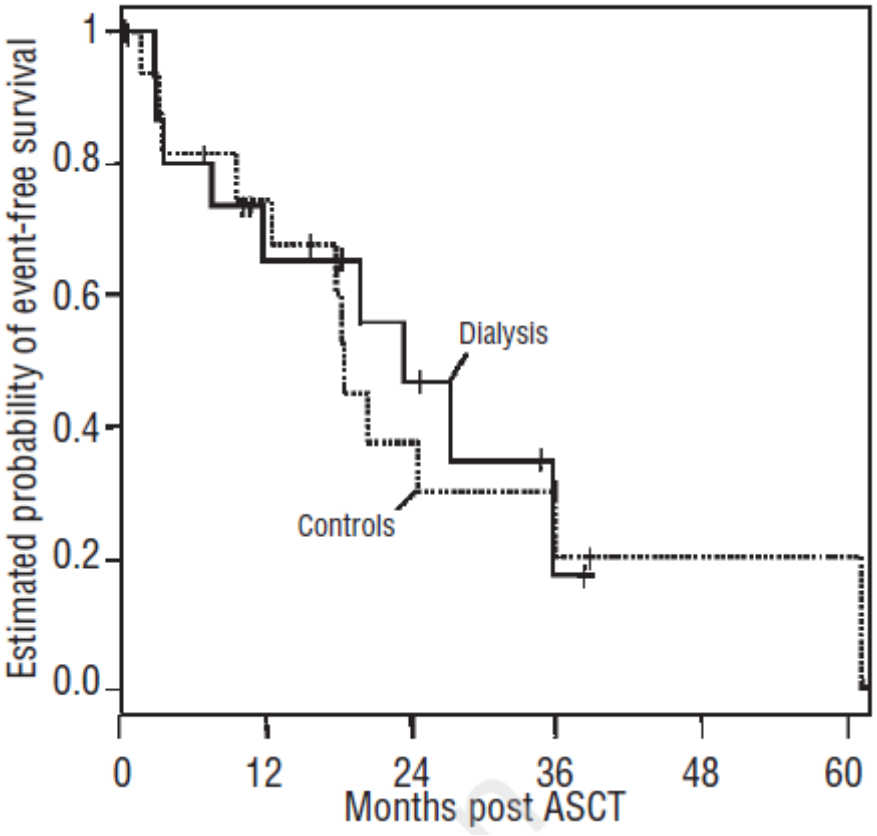
Byrd, 2006

¡¡¡Pacientes "peores"… sesgados… melfalán sólo(¿?)!!!

Insuficiencia renal en MM

Multiple Myeloma • Brief Report

The outcome of autologous stem cell transplantation in patients with plasma cell disorders and dialysis-dependent renal failure



100 mg/m²

Raab, 2006

Toxicidad limitante en MM

IMIDs e I. renal: ¿Hermanos o primos?

THAL

LEN

POM

No modificación

Sí modificación

¿¿No Modificación??

Puedo perder un diente… **…pero no la sonrisa**

La perfección
es
cuando sonríes

Toxicidad limitante en MM
(Influencia de la Insuficiencia renal)

Los "buenos":

- Bortezomib**
- Esteroides**
- Ciclofosfamida
- Adriamicina

- Combinaciones:
  - -Bortezomib-Dexametasona
  - -VAD

Toxicidad limitante en MM

Toxicidad limitante puede virar a mejorar Insuf. renal

Renal Response	CC-based regimen (n=32)	IMIDs-basede regimen (n=47)	Bortezomib-based regimen (n=17)
CR renal	41%	45%	71%
	47%	45%	82%
≧MR renal	59%	79%	94%
Time to Response	1.8 months	1.6 months	0.69 months

M. Roussou et al.: Leukemia Research 34, 1395–1397, 2010

Dimopoulos (2013):

-77% Bortezomib (1.34 meses)

-55% Talidomida (2.7 meses)

-45% Lena (>6 meses)

-Mejor si:

.GFR>30 ml/min

.Edad <65

.Respuesta al MM

Toxicidad limitante en MM

Los "convertidos"

Autograft for Myeloma Patients with Renal Failure

Table III. Previously published data.

Study	TRM	Melphalan dose (mg/m^2)	Patients taken off dialysis
Badros *et al* (2001)	5% of 38 patients	140 or 200 (median 200)	2/38
Knudsen *et al* (2005)	17% of 29 patients (creatinine clearance <60 ml/min)	140 or 200	Not stated
San Miguel *et al* (2000)	29% of 14 patients	200	Not stated
Present study	18·5% of 27 patients	Median 140 (200 in 10/27 patients)	4/17 evaluable patients

Overall survival (solid line) of myeloma patients (% surviving) *versus* time (years) with 95% CI (broken lines).

Byrd, 2006

NIH-PA Author Manuscript

NIH Public Access

Author Manuscript

Biol Blood Marrow Transplant. Author manuscript; available in PMC 2014 July 28.

Published in final edited form as:
Biol Blood Marrow Transplant. 2009 July ; 15(7): 812–816. doi:10.1016/j.bbmt.2009.03.021.

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Reverse Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma

Gaurav C. Parikh[1], Ali Imran Amjad[2], Rima M. Saliba[1], Syed M. A. Kazmi[3], Ziad U. Khan[3], Amit Lahoti[4], Chitra Hosing[1], Floralyn Mendoza[1], Suhail R. Qureshi[1], Donna M. Weber[5], Michael Wang[5], Uday Popat[1], Amin M. Alousi[1], Richard E. Champlin[1], Sergio A. Giralt[1], and Muzaffar H. Qazilbash[1]

¡¡32%!!

El fármaco:
Mielotoxicidad en MM

Hospital Universitario Ramón y Cajal

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Javier López-Jiménez

Mielotoxicidad en MM y edad

	65–75 years	>75 years	Further dose reduction
Dexamethasone weekly	40 mg	20 mg	10 mg
Melphalan days 1–4	0.25 mg/kg	0.18 mg/kg	0.13 mg/kg
Thalidomide per day	200 mg	100 mg	50 mg
Lenalidomide (in combination with dexamethasone) days 1–21	25 mg	15 mg	10 mg
Lenalidomide (in combination with melphalan plus prednisone) days 1–21	10 mg	5 mg	5 mg every other day
Bortezomib	1.3 mg/m^2 twice-weekly	1.3 mg/m^2 weekly	1.0 mg/m^2 weekly

American Society of Hematology

Palumbo, 2009

Toxicidades limitantes en MM

IMIDs e I. renal: ¿Hermanos o primos?

MM-002 Phase I: Dose-limiting toxicities

POM dose	Completed cycles[a] (median, range)	DLTs (reason)
2 mg (n=6)	1.5 (1–12)	1 (Grade 3 fatigue)
3 mg (n=8)	5.0 (2–13)	1 (Grade 4 neutropenia)
4 mg (n=14)	5.5 (1–30)	2 (Grade 4 neutropenia)
5 mg (n=10)	8.0 (1–26)	3 (Grade 4 neutropenia) 1 (Grade 3 neutropenia)

- Patients received a median of 5 (range 1–30) cycles of pomalidomide
- All but one of the DLTs were due to neutropenia

[a]During the dose-escalation phase, G-CSF was not allowed during Cycle 1.
DLT, dose-limiting toxicity; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; MTD, maximum tolerated dose; POM, pomalidomide.

Richardson PG, *et al. Blood* 2013;121:1961–7

Mielotoxicidad en MM y edad

Table 5. Management of adverse events in patients with multiple myeloma treated with novel agents.

	Suspected antimyeloma agent	Management	Dose modification
Hematologic toxicity			
Neutropenia	Lenalidomide and combinations	G-CSF until neutrophil recovery in case of uncomplicated grade 4 toxicity or grade 2-3 adverse events complicated by infection	25%-50% reduction
Thrombocytopenia	Bortezomib, lenalidomide, and combinations	Platelet transfusion if grade 4 adverse events	25%-50% reduction in case of grade 3-4 adverse event
Anemia	Bortezomib, lenalidomide, and combinations	Erythropoietin or darbepoietin in case of hemoglobin concentration ≤ 10 g/dL	25%-50% reduction in case of grade 3-4 adverse event

Palumbo, 2009

El fármaco:
Cardiotoxicidad en MM

Hospital Universitario Ramón y Cajal

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Javier López-Jiménez

El paciente con MM: F. de riesgo cardiovasc.

- ✓ **75% son mayores de 70 años**
- ✓ **2/3 sufren:**
  - HTA
  - DB
  - Hiperlipidemia
  - Isquemia
  - Insuficiencia cardiaca

	Nuevo diagnostico	Recidiva (3 esquemas)	Patologias
Número	22.076	1.076	---
Cardiopatía previa	63%	65%	Arritmias, Isquemia
Cardiopatía durante el tratamiento	72% (Nuevos en 51%)	71% (Nuevos en 44%)	Arritmias, Isquemia, INSUFICIENCIA CARDIACA

Kistler, 2012

Fármacos cardiotóxicos

Table 1 | Proposed classification of chemotherapy-related cardiomyopathy

Type of drug	Prototype	Findings on endomyocardial biopsy (electron microscopy)	Cumulative dose relationship	Reversibility	Associated with increased cardiovascular mortality
Type I	Doxorubicin (anthracycline)	Vacuoles, sarcomere disruption, necrosis	Yes	No (might respond to very early treatment)	Yes
Type II	Trastuzumab (monoclonal antibody)	Benign ultrastructural appearance	No	Yes, in most cases	No

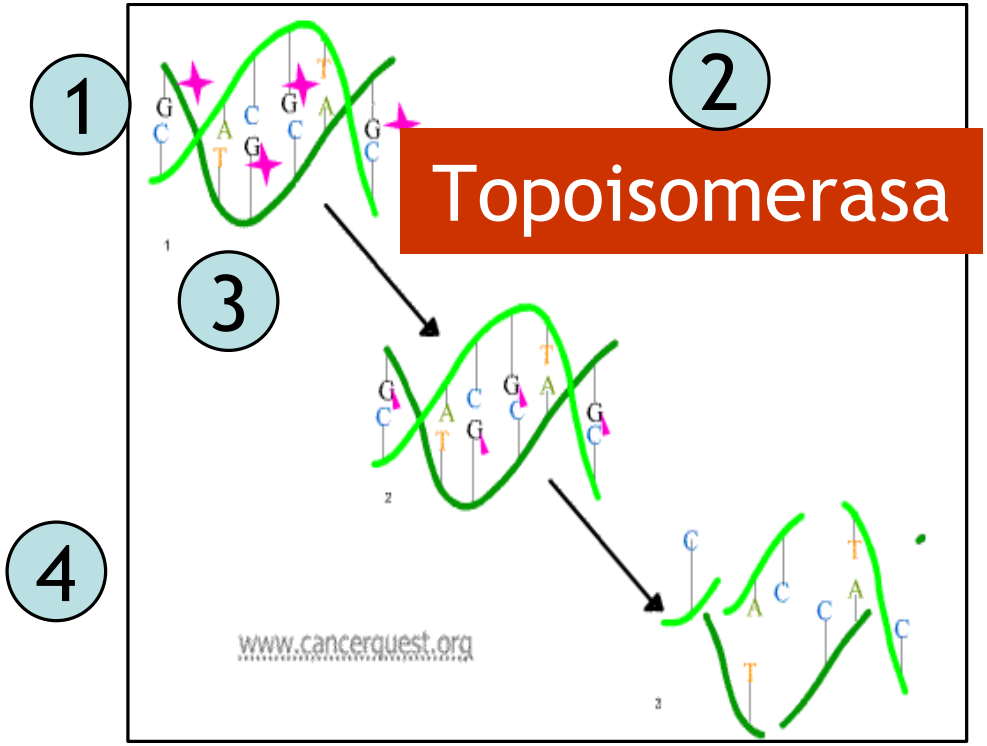
Fármacos en MM con riesgo cardiovasc.

Table 1. Cardiovascular Toxicity of Anticancer Therapy[4a,5,7,9,10,34,43,44,60]

Agent	Toxicity	Proposed Mechanisms	Age-Related Toxicity
Anthracyclines	Left ventricular dysfunction CHF Pericarditis and/or myocarditis Sudden death	Generation of reactive free radicals Induction of apoptosis Changes in ATP production Mitochondrial DNA damage Downregulation of mRNA expression for sarcoplasmic reticulum calcium ATPase	Increased risk at age > 65 years Risk increases as cumulative dose increases
Bortezomib	Left ventricular dysfunction CHF	Induction of endoplasmic reticulum stress after proteasome inhibition	Unknown
Cyclophosphamide	CHF	Direct endothelial injury	Unknown
Thalidomide and/or lenalidomide	Thrombosis Bradycardia	Interaction of platelets and endothelium Increased platelet aggregation and von Willebrand factor Activation of vasovagal pathway	Unknown

Adriamicina: Mec. acción

- **Mecanismo de acción:**
  - ✓Intercalación entre bases de ADN (1)
  - ✓Inhibición topoisomerasa II----Mayor acción en fase S (2)
  - ✓Radicales libres unidos a hierro (3)
  - ✓Unión a cardiolipina de membrana celular (¿cardiotoxicidad?(4)
  - ✓Otros: Inhibición transcripcíón DNA a RNA



Antraciclinas: La farmacocinética importa

- ✓ **Adriamicina convencional:**
  - Volumen distribución: 500-800 l/m^2
  - Vida media: 3-5 minutos
- ✓ **Adriamicina liposomal:**
  - Volumen distribución: 3 l/m^2
  - Vida media: 79 horas

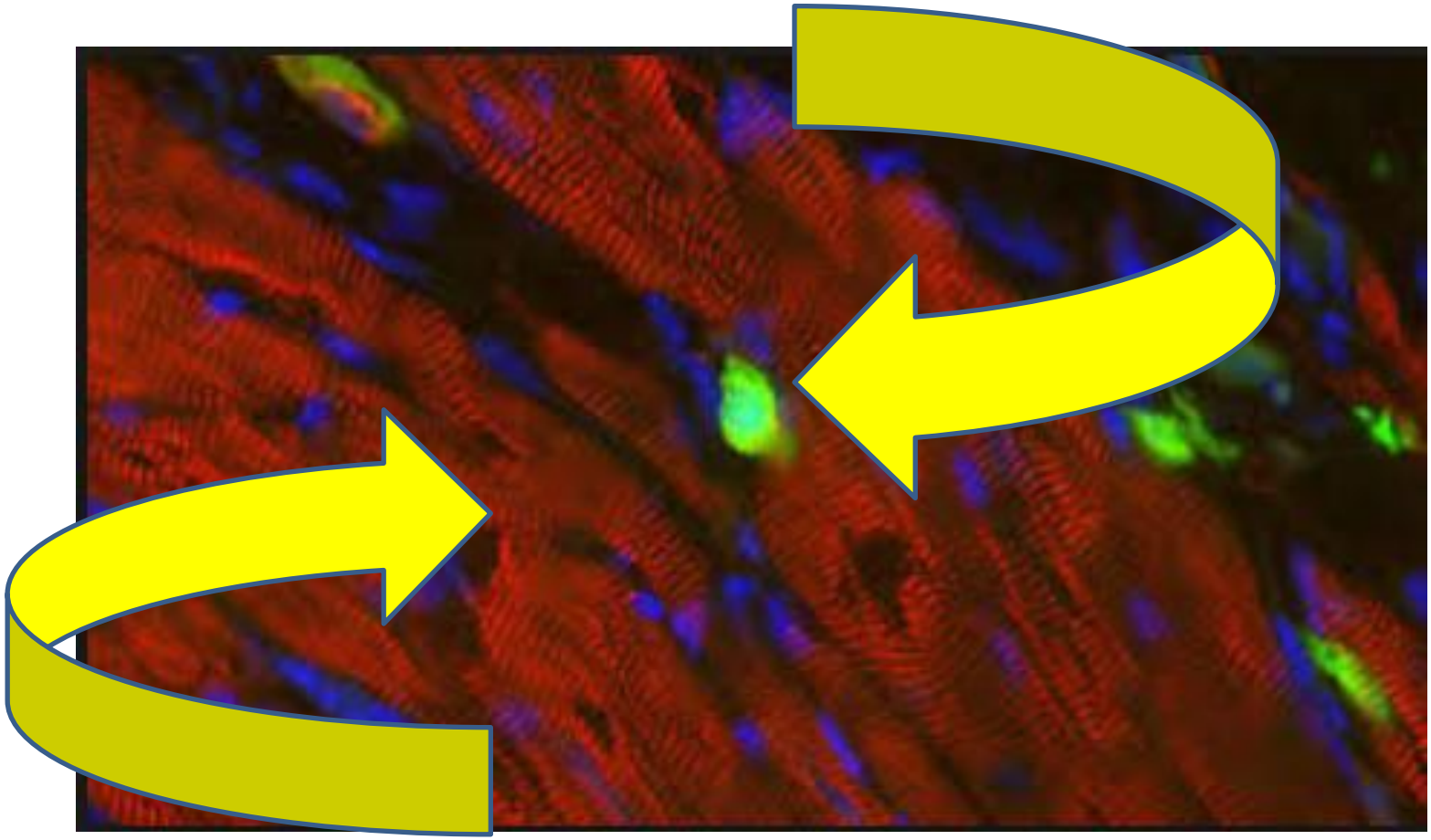
¡¡¡Va a los tejidos… rápido!!! (Adria convencional)

- ✓ **Célula:**
  - Mayor concentración en núcleo
  - Unión al DNA mitocondrial y radicales libres
  - Daño:
    - Inhibe reparación DNA (inhibición PARP-1)
    - Activación AMPK --- p53
    - Aumento Bax, Disminuye Bcl-2
    - Aumento NFKB
    - Hipertrofia cardiaca, Daño mitoc (ROS), Aumento
    - Troponina y péptidos natriuréticos

Toxicidad Adria sobre cardiomiocitos

Proteosoma: ***NF-kB no entra en núcleo***

Necrosis, Inflamación, Proapoptosis



Membrana y mitocondria

Radicales libres + hierro

Carnitina

Antraciclinas y toxicidad

✓ **Toxicidad antraciclinas:**

- Acumulativa:
  - 200 mg/m^2 2%
  - 400 mg/m^2 5%
  - 500 mg/m^2 10%
  - 550 mg/m^2 26%

  - **Mayor riesgo en el anciano:**
    - Doble en >65 años
    - Triple en >65 años y dosis >550 mg/m^2
    - Causas:
      - Anciano aclara menos adriamicina
      - Infusión en 6 horas, baja riesgo por 4
      - Esto vs nanopartículas, adria liposoma.

No todas las antraciclinas son iguales

Antraciclinas			
Fármaco	**Dosis tope acumulada (mg/m^2)**	**F. Conversión (vs adria)**	**Numero de 3+7 "seguros"**
Doxorubicina	450	1	3
Daunorubicina	900	0.5	5
Idarubicina	160	2	4.5-7
Mitoxantrone	200	2.2	6

Monitorizar

- ✓ **Monitorizar:**
  - Clínica y exploración física lo primero
  - Ecocardiograma:
    - Los descensos pueden verse a los 3-4 meses
    - Un descenso del 15% siendo la FE normal es significativo
    - Un descenso del 10% con FE baja es significativo
  - Otros marcadores (¿?):
    - Troponina I periinfusión
    - Péptido natriurético B
- ✓ **Pero…**
  - Ecografía puede subestimar el daño cardiaco
  - Péptido natriurético y Troponina inespecíficos
  - Considerar Edad y F. de riesgo

F. De riesgo en paciente con Adriamicina

Table 2 | Risk factors for the development of anthracycline cardiomyopathy

Risk factor	Hazard ratio	Reference
Prior anthracycline use (cumulative dose)	NA	Von Hoff *et al.* (1979)[27]
Cardiac irradiation	NA	Steinherz *et al.* (1991)[112]
Other heart disease	1.53	Hershman *et al.* (2008)[113]
Hypertension	1.58	Hershman *et al.* (2008)[113]
Coronary artery disease	2.21	Hershman *et al.* (2008)[113]
Age >65 years	2.25	Swain *et al.* (2003)[33]

Abbreviation: NA, not available.

¿Y si hay que prevenir activamente?

- ✓Desrazoxano (¿?)
- ✓IECA
- ✓Inhibidores receptor angiotensina II
- ✓Beta-bloqueantes
- ✓¿Adria liposomal?
- ✓**¡¡¡INFUNDIR EN MAS HORAS!!!**

¡¡¡La eficacia de lo sencillo…!!!

¿Es bortezomib cardiotóxico?

bjh correspondence

Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients

- **<u>Cardiotoxicidad bortezomib:</u>**

  -Aumento placa (NF-kB: no entra en el núcleo):
  - Disregulación angiogénesis y factores de transcripción
  - Aumento apoptosis

  -Disminución de la resistencia a la isquemia

  -Daño mitocondrial

  -8/69 pacientes. Dosis acumulada >20.8 mg/m^2

Orcioulo, 2007

Caso clínico: Monitorizar

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Incidence and Risk of Cardiotoxicity Associated with Bortezomib in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

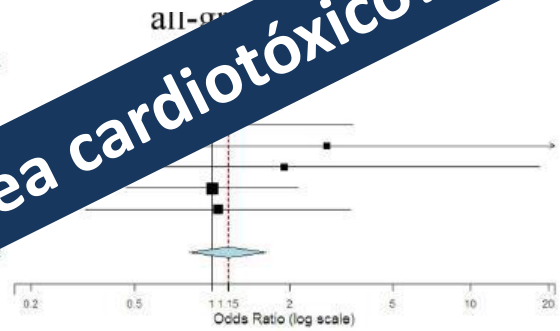
Yi Xiao*, Jin Yin, Jia Wei, Zhen Shang

Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Scien… n, Hubei, China

¡¡¡No claro que sea cardiotóxico!!!

all-gr…

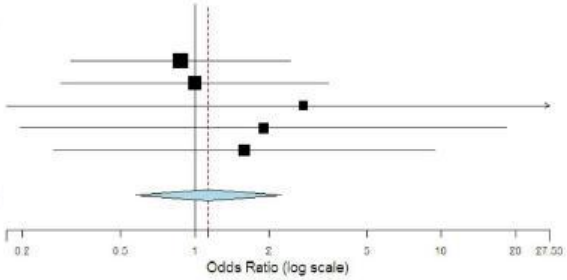
Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Richardson P.G. et al/2005/III	1.195 (0.771, 1.852)	50/331	43/332
Cavo M. et al/2010/ III	1.000 (0.286, 3.496)	5/236	5/236
Coiffier B. et al/2011/ III	2.763 (0.172, 44.271)	1/334	0…
Garderet L. et al/2012/ III	1.899 (0.196, 18.418)	2/133	…
Harousseau J. L. et al/2010/ III	1.000 (0.466, 2.144)	…	…
Hjorth M. et al/2012/ III	1.051 (0.322, 3.43…	…	…
Overall (I^2=0% , P=0.977)	**1.154 (0.…**	…	…



3.8%

high-grade

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Richardson P.G. et al/2005/III	0.875 (0.315, 2.435)	7/331	8/332
Cavo M. et al/2010/ III	1.000 (0.286, 3.496)	5/236	5/236
Coiffier B. et al/2011/ III	2.763 (0.172, 44.271)	1/334	0/339
Garderet L. et al/2012/ III	1.899 (0.196, 18.418)	2/133	1/129
Hjorth M. et al/2012/ III	1.584 (0.267, 9.406)	3/64	2/67
Overall (I^2=0% , P=0.908)	**1.134 (0.575, 2.237)**	**18/1098**	**16/1103**



2.3%

Figure 4. Odds ratio of all-grade and high-grade cardiotoxicity associated with bortezomib vs. control.
doi:10.1371/journal.pone.0087671.g004

Carfilzomib: 7.2% (similar APEX)

Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies

David Siegel [1] Thomas Martin [2] Ajay Nooka [3] R. Donald Harvey [3] Ravi Vij [4] Ruben Niesvizky [5]

Table 5. Special analysis of grouped-term organ system adverse events.

Grouped adverse event, n, (%)	Any AE	≥Grade3	SAE
Any cardiac	116 (22.1)	50 (9.5)	41 (7.8)
Cardiac arrhythmia	70 (13.3)	12 (2.3)	11 (2.1)
Cardiac failure	38 (7.2)	30 (5.7)	26 (4.9)
Ischemic heart disease	18 (3.4)	7 (1.3)	5 (1.0)
Cardiomyopathy	9 (1.7)	3 (0.6)	2 (0.4)

Siete amigas encontré

que me enseñaron cuanto sé:

dónde, cuándo, cómo, “con qué”,

para qué, “a quién” y por qué

¡¡¡Muchas gracias!!!