

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**



**III CURSO DE ACTUALIZACIÓN  
EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

**XV CURSO  
FORMACIÓN CONTINUADA  
EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**

**Curso dirigido a Médicos Especialistas Socios de la SEEN**

**Madrid, 19 y 20 de Enero de 2018**

**TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS Y FUNCIÓN TIROIDEA**

Carles Zafon  
S. Endocrinologia i Nutrició  
HU Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona  
[czafon@vhebron.net](mailto:czafon@vhebron.net)

Format: Abstract

Send to

Clin Endocrinol Metab. 1999 Jul;39(7):105-20

**Disorder**

Bajorunas D

**Abstract**

There is a growing body of data from serial dynamic testing to develop other methods to correct for surveillance. Incidental thyroid nodules minimize TSH and the most effective agents are thyroid hormone. herald gonadotropin-releasing hormone analogs. chemotherapy. eminently treatable. can help less

Br J Cancer. 1990 Jul;62(1):100-4.

4. **Thyroiditis after treatment with interleukin-2 and interferon alpha-2a.**

Pichert G<sup>1</sup>, Jost LM, Zöbeli L, Odermatt B, Pedia G, Stahel RA.

**Author information**

**Abstract**

Serial thyroid function tests treated with interferon alpha-2a and interleukin-2 in patients with thyroid dysfunction. Fine-needle aspiration cytology and immunocytochemistry of an autoimmune thyroiditis. the serology of autoimmune thyroiditis. higher in patients with autoimmune thyroiditis. higher levels of autoantibodies to alpha-2a.

Cancer. 1991 Dec 1;68(11):2384-90.

6. **Thyroid dysfunction associated with immunotherapy for patients with cancer.**

Schwartzentruber DJ<sup>1</sup>, White DE, Zweig MH, Weintraub BD, Rosenberg SA.

**Author information**

**Abstract**

Curr Opin Pediatr. 2003 Feb;15(1):3-9.

8. **Endocrine late effects of cancer treatment.**

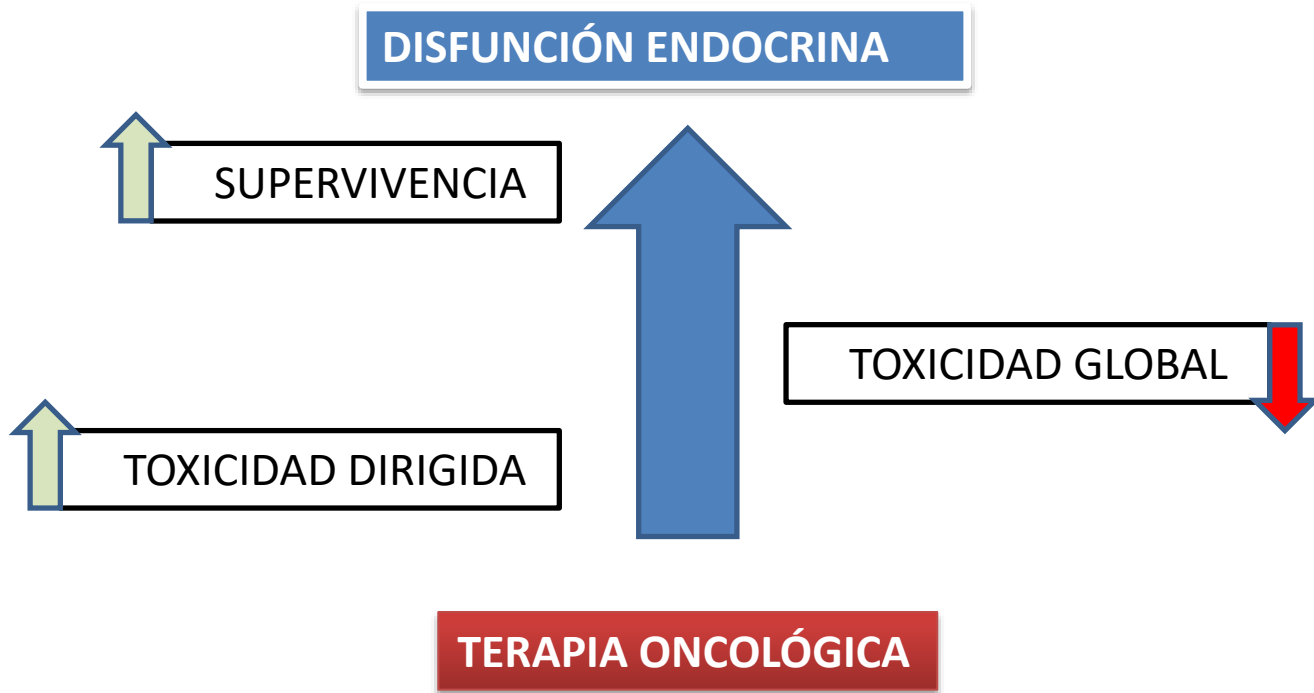
Cohen LE<sup>1</sup>.

**Author information**

**Abstract**

Endocrinopathies are significant consequences of childhood cancers and their treatments. The risk of developing these adverse events is related to the underlying disease and its treatment with cytotoxic drugs and radiation therapy. This article will explore the current literature about endocrine late effects of hypothalamic-pituitary, thyroid, and gonadal dysfunction, as well as osteoporosis and obesity.





Disfunción tiroidea

Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

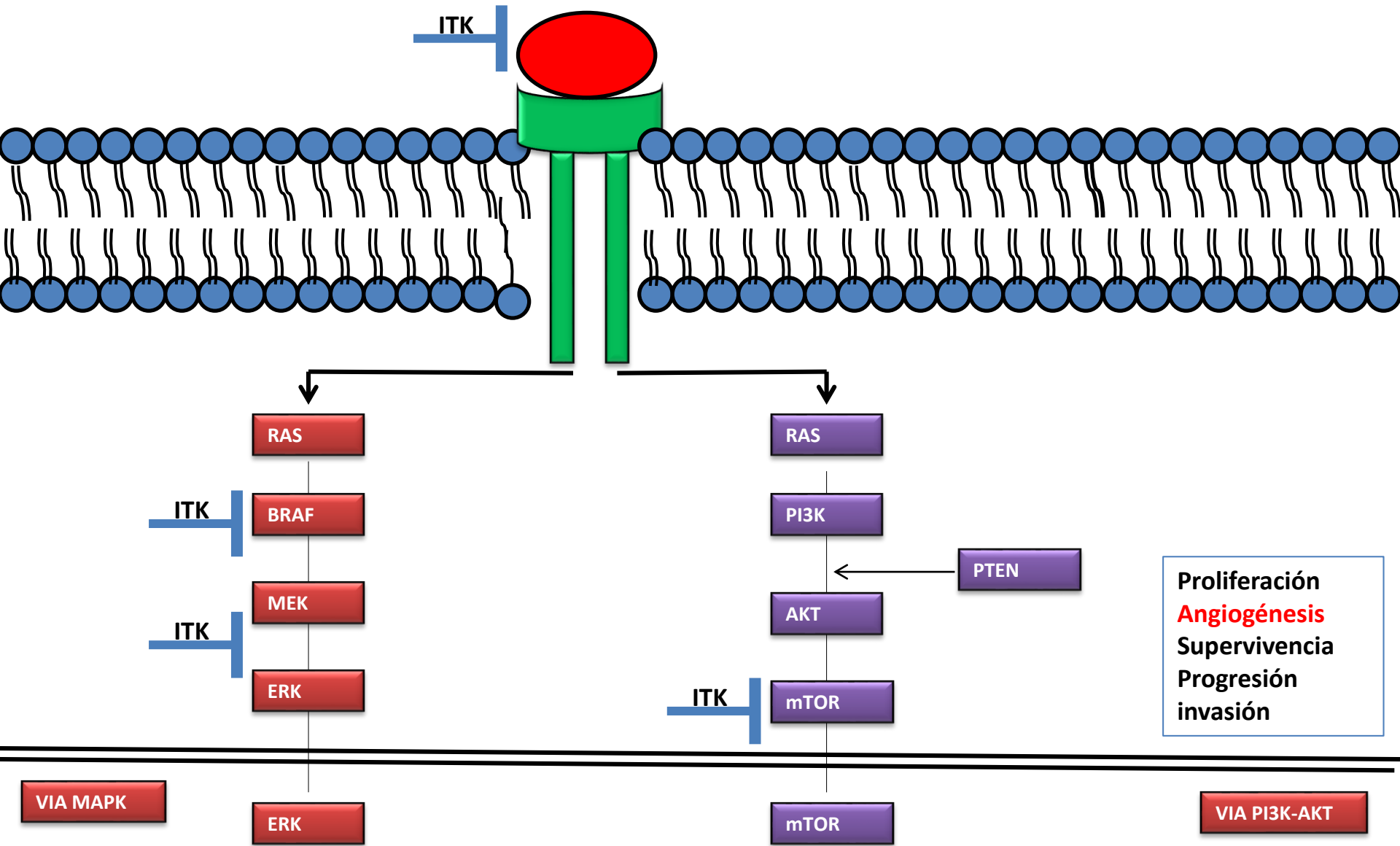
Inhibidores *checkpoint* inmunes (ICPI)

## Disfunción tiroidea

### **Inhibidores *tirosinkinasa (ITK)***

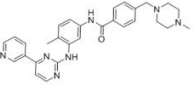
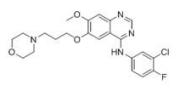
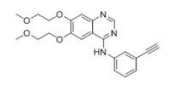
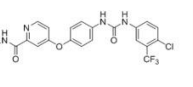
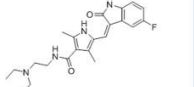
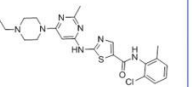
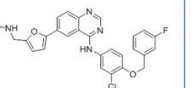
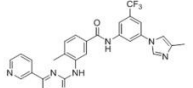
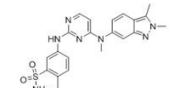
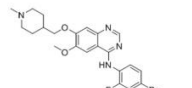
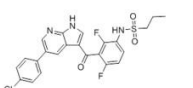
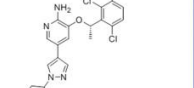
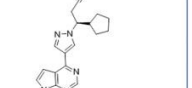
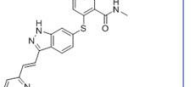
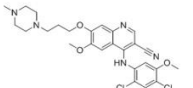
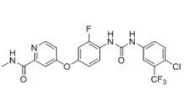
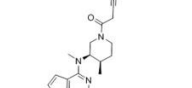
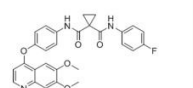
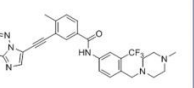
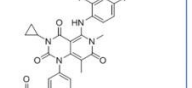
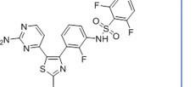
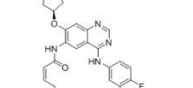
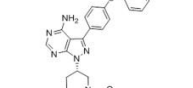
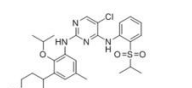
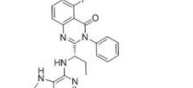
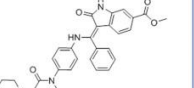
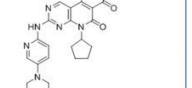
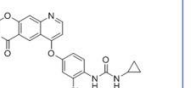
- *Walko et al, Oncologist, 2017*
- *Shu M, et al, PLoS ONE, 2016*
- *Illouz F et al, Eur j Endocrinol, 2014*
- *Torino F, et al, Nat Rev Clin Oncol, 2009*
- *Makita N, et al, Thyroid, 2013*
- *Yavuz et al, Thyroid, 2014*
- *Nearchou A, et al, Clin Genitourin Cancer, 2015*
- *Bailey EB, et al, Clin Genitourin Cancer, 2015*
- *Jazvic et al, Anticancer Res, 2015*
- *Pani F, et al, Thyroid , 2015*
- *Bilen MA, et al, Cancer Chemother Pharmacol, 2016*
- *Buda-Nowak A, et al, Med Oncol, 2017*
- *Poupak Fallahi et al. Expert Opinion on Drug Safety, 2014*
- *Stjepanovic et al, Biologics, 2014*
- *Ahmadiéh H et al, BioMed Research International, 2013*

# Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)



# FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors

Updated until April 2015. Wu, P. et al. (2015) FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends Pharmacol. Sci.* DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.005.

<p><b>01</b> <b>Imatinib</b> Gleevec  <b>NOVARTIS</b></p> <p>BCR-Abi, KIT, PDGFR</p>  <p>2001 May Multiple Cancers</p>	<p><b>02</b> <b>Gefitinib</b> Iressa  <b>AstraZeneca</b></p> <p>EGFR</p>  <p>2003 May Multiple Cancers</p>	<p><b>03</b> <b>Erlotinib</b> Tarceva  <b>Pharmaceuticals</b></p> <p>EGFR</p>  <p>2004 Nov. Multiple Cancers</p>	<p><b>04</b> <b>Sorafenib</b> Nexavar  <b>Bayer</b></p> <p>VEGFR, PDGFR, C-Raf, B-Raf</p>  <p>2005 Dec. Multiple Cancers</p>	<p><b>05</b> <b>Sunitinib</b> Sutent  <b>Pfizer</b></p> <p>VEGFR, PDGFR, KIT, RET, etc.</p>  <p>2006 Jan. Multiple Cancers</p>	<p><b>06</b> <b>Dasatinib</b> Sprycel  <b>Bristol-Myers Squibb</b></p> <p>BCR-Abi, Src, etc.</p>  <p>2006 Jun Multiple Cancers</p>	<p><b>07</b> <b>Lapatinib</b> Tykerb  <b>GlaxoSmithKline</b></p> <p>EGFR, ErbB2</p>  <p>2007 Mar Breast Cancer</p>
<p><b>08</b> <b>Nilotinib</b> Tasigna  <b>NOVARTIS</b></p> <p>BCR-Abi, PDGFR, KIT, etc.</p>  <p>2007 Oct. Chronic Myelogenous Leukemia (CML)</p>	<p><b>09</b> <b>Pazopanib</b> Votrient  <b>GlaxoSmithKline</b></p> <p>VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT</p>  <p>2009 Oct. Renal Cell Carcinoma, Soft Tissue Sarcoma</p>	<p><b>10</b> <b>Vandetanib</b> Caprepsa  <b>AstraZeneca</b></p> <p>VEGFR, EGFR</p>  <p>2011 Apr. Multiple Endocrine Cancers</p>	<p><b>11</b> <b>Vemurafenib</b> Zelboraf  <b>Roche</b></p> <p>B-Raf</p>  <p>2011 Aug. Thyroid Tumor, Melanoma</p>	<p><b>12</b> <b>Crizotinib</b> Xalkori  <b>Pfizer</b></p> <p>ALK, C-Met, HGF</p>  <p>2011 Aug. Multiple Cancers</p>	<p><b>13</b> <b>Ruxolitinib</b> Jakafi  <b>Incyte</b></p> <p>JAK1, JAK2</p>  <p>2011 Nov. Myelofibrosis, Polycythemia Vera</p>	<p><b>14</b> <b>Axitinib</b> Inlyta  <b>Pfizer</b></p> <p>VEGFRs, KIT, PDGFR, etc.</p>  <p>2012 Jan. Renal Cell Carcinoma</p>
<p><b>15</b> <b>Bosutinib</b> Bosulif  <b>Wyeth</b></p> <p>BCR-Abi, Src, etc.</p>  <p>2012 Sep. CML</p>	<p><b>16</b> <b>Regorafenib</b> Stivarga  <b>Bayer</b></p> <p>VEGFR, etc.</p>  <p>2012 Sep. Multiple Cancers</p>	<p><b>17</b> <b>Tofacitinib</b> Xeljanz  <b>Pfizer</b></p> <p>JAK2, JAK3, etc.</p>  <p>2012 Nov. Rheumatoid Arthritis</p>	<p><b>18</b> <b>Cabozantinib</b> Cometriq  <b>EXELIXIS</b></p> <p>VEGFR2, C-Met</p>  <p>2012 Nov. Thyroid Cancer</p>	<p><b>19</b> <b>Ponatinib</b> Iclusig  <b>ARIAD</b></p> <p>BCR-Abi</p>  <p>2012 Dec. CML, Acute Lymphoblastic Leukemia</p>	<p><b>20</b> <b>Trametinib</b> Mekinist  <b>GlaxoSmithKline</b></p> <p>MEK1, MEK2</p>  <p>2013 May Metastatic Melanoma</p>	<p><b>21</b> <b>Dabrafenib</b> Tafinlar  <b>GlaxoSmithKline</b></p> <p>B-Raf</p>  <p>2013 May Metastatic Melanoma</p>
<p><b>22</b> <b>Afatinib</b> Gilotrif  <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>EGFR, HER2</p>  <p>2013 Jul. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</p>	<p><b>23</b> <b>Ibrutinib</b> Imbruvica  <b>Pharmaceuticals</b></p> <p>BTK</p>  <p>2013 Nov. CLL, mantle cell lymphoma</p>	<p><b>24</b> <b>Ceritinib</b> Zykadia  <b>NOVARTIS</b></p> <p>ALK, etc.</p>  <p>2014 Apr. NSCLC</p>	<p><b>25</b> <b>Idelalisib</b> Zydelig  <b>GILEAD</b></p> <p>PI3K</p>  <p>2014 Jul. Multiple Cancers</p>	<p><b>26</b> <b>Nintedanib</b> Ofev  <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>VEGFRs, EGFRs, PDGFRs, etc.</p>  <p>2014 Oct. Idiopathic Pulmonary Fibrosis</p>	<p><b>27</b> <b>Palbociclib</b> Ibrance  <b>Pfizer</b></p> <p>CDK4, CDK6</p>  <p>2015 Feb. Breast Cancer</p>	<p><b>28</b> <b>Lenvatinib</b> Lenvima  <b>Eli Lilly</b></p> <p>VEGFRs, PDGFR, etc.</p>  <p>2015 Feb. Thyroid Cancer</p>

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

- La alteración más frecuente es el hipotiroidismo (subclínico, transitorio, clínico)
- variable según el fármaco
- etiología desconocida
- manejo no estandarizado

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

hipotiroidismo

*prevalencia*

ITK	Rango prevalencia (%)
Sunitinib	36 – 85
Sorafenib	18 – 36
Pazopanib	3- 18
Imatinib	25
Desatinib	50
Vandetanib	89
Axitinib	12-89
Motesanib	22-29
cabozantinib	93

\* Adaptado de: Poupak Fallahi et al. Expert Opinion on Drug Safety, 2014

\* Yavuz et al. Thyroid, 2014

## Inhibidores *tirosinkinasa (ITK)*

hipotiroidismo

*prevalencia*

TKR	IC <sub>50</sub> (nmol/L)							
	Motesanib	Axitinib	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib	Vandetanib	Cabozantinib	Lenvatinib
VEGFR-1	2	0.1	26	10	10	–	–	22
VEGFR-2	3	0.2	90	10	30	40	0.035	4
VEGFR-3	6	0.29	20	10	47	110	–	5.2
PDGFRβ	84	2	57	39	84	–	–	39
c-KIT	8	1.7	68	1–10	74	–	–	–
RET	59	1.2	47	100	–	130	4	35
RET/PTC	–	–	50	224	–	100	–	–
BRAF	–	–	25	–	–	–	–	–
Others (IC <sub>50</sub> )	–	–	–	–	–	EGFR (500)	c-MET (1.8)	FGFR-1 (1.8)

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

### hipotiroidismo

#### *Sunitinib*


- ITK con mayor riesgo de hipotiroidismo
- 46 % definitivo aunque con recuperación en la mayoría ante la discontinuación definitiva
- mayor riesgo a con el aumento de ciclos y de tiempo de tratamiento
- 60 % no hay signos de autoinmunidad
- 40 % presentan fase previa de disminución de TSH
- Mayor descenso de T3 que de T4
- difícil establecer repercusión clínica

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

### hipotiroidismo

#### *etiología*

- 1) Inducción de tiroiditis destructiva.
  - Fase previa de TSH disminuida
  - Tiroiditis linfocitaria en PAAF
  - Aumento de tiroglobulina



VEGF, PDGFr  
inducción de  
isquemia

- 2) Regresión capilar.
  - Efecto antiangiogénico (VEGF1-3)
  - VEGF y VEGFr se expresan en cel. Folicular y son dependientes de TSH

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

### hipotiroidismo

#### *etiología*

#### 3) Reducción captación yodo.

- No demostrado
- Resultados controvertidos

#### 4) Causa autoimmune.

- Inducción de antiTPO (25 %)
- Potencia anti-actividad TPO del 25-30 % de PTU

#### 5) Alteración transporte trans-membrana de las HT.

- ITK inhiben MCT8
- Inhibición absorción (?)

#### 6) Interacción receptores ácido retinoico

- Diferente afinidad sunitinib vs sorafenib

Inhibidores *tirosinkinasa (ITK)*

**hipotiroidismo**

*Paciente tiroidectomizado*

Imatinib

- Sólo disfunción en paciente tiroidectomizado (aumento > 200 % necesidades de tiroxina)
- No parece relacionado con la absorción de LT4, ni con cambios en TBG.
- Aumento del *clearance* de las HT vía inducción de las UGTs

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

### hipotiroidismo

### *Paciente tiroidectomizado*

Reference	Tyrosine kinase	Subjects (n)	Tumoural indications	Hypothyroidism or other if indicated
(28)	Sorafenib	33	DTC	30%: adjustment of TH dose
(30)	Sorafenib	31	DTC	19%: increase of levothyroxine 16%: decrease of levothyroxine
(29)	Sorafenib	41	DTC	No adjustment of TH dose
(31)	Sorafenib	34	DTC, MTC	12%: raised TSH levels
(32)	Sorafenib	31	DTC	42%: adjustment of TH dose
(40)	Motesanib	93	DTC	22%
(41)	Motesanib	91	MTC	42%
(42)	Cabozantinib vs placebo	241 vs 109	MTC	59%: raised TSH levels above the normal range
(43)	Cabozantinib	171	Prostate cancer	15%
(44)	Pazopanib	37	DTC	62%: increased TSH by more than two times
(45)	Nilotinib	55	CML	22%
	Dasatinib	10	CML	50%
(4)	Imatinib	11	MTC, GIST	100% (athyreotic subjects)
(49)	Imatinib	15	MTC	100% (athyreotic subjects)



## Inhibidores *tirosinkinasa (ITK)*

### hipotiroidismo

#### *Paciente tiroidectomizado*

#### Sorafenib

- Interferencia señal TSH vía MAPK
- Alteración metabolismo HT (aumento desionidasa tipo 3)
  - Reducción T3/T4 y T3/rT3

#### Lenvatinib

- No estudios específicos

#### Vandetanib

- Interferencia feed-back hipofiso-hipotalámico de TSH
- Alteración metabolismo HT

#### Cabozantinib

- No estudios específicos

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

### hipotiroidismo

### *Significación pronóstica*

*¿El hipotiroidismo por ITK es marcador predictivo de la evolución del tumor primario?*

- \* Schmidinger M et al. Cancer, 2011
- \* Rini B. Nat Rev Urol, 2011
- \* Riesenbeck Lm et al, World J Urol, 2011
- \* Bailey et al, Clin Genitourin Cancer, 2015
- \* Buda-Nowak A et al, Med Oncol, 2017

### Review



Acquired Hypothyroidism as a Predictive Marker of Outcome in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A Literature-Based Meta-Analysis

Andreas Nearchou,<sup>1,2</sup> Antonis Valachis,<sup>2,3</sup> Pehr Lind,<sup>1,2</sup> Olof Akre,<sup>4</sup> Per Sandström<sup>1</sup>

# Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

hipotiroidismo

Significación pronóstica

## Review



Acquired Hypothyroidism as a Predictive Marker of Outcome in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A Literature-Based Meta-Analysis

Andreas Nearchou,<sup>1,2</sup> Antonis Valachis,<sup>2,3</sup> Pehr Lind,<sup>1,2</sup> Olof Akre,<sup>4</sup> Per Sandström<sup>1</sup>

**Table 1** Characteristics of Eligible Studies

Reference	Type of Study	TKI (SUN, SOR)	Prior Therapy	Analyzed Patients	Number of Patients Who Developed Hypothyroidism	Statistical Method Used For PFS Analysis	Definition of Hypothyroidism Based on TSH Levels	Quality Assessment (Highest Score = 9)
Baldazzi et al <sup>29</sup>	Prospective	SUN	No	22	13	—	TSH >3.5 mIU/L <sup>a</sup>	7
Clemons et al <sup>30</sup>	Retrospective	SUN	NA	34	15	—	TSH > ULN	6
		SOR	—	22	6	—	—	—
Papazisis et al <sup>28</sup>	Retrospective	SUN	No	45/42	17	—	TSH >4.0 mIU/L	5
A. Pinto <sup>26</sup>	Retrospective	SUN	No	29	11	—	NA	7
Pinto <sup>27</sup>	Retrospective	SUN	No	50	20	—	TSH >5.5 mIU/L	7
Riesenbeck et al <sup>31</sup>	Prospective	SUN	No	66	13	—	TSH > ULN	6
		SOR	Yes	—	8	—	—	—
Sabatier et al <sup>32</sup>	Prospective	SUN	Yes	69	42	LA	TSH >4.5 mIU/L <sup>a</sup>	7
Schmidinger et al <sup>33</sup>	Prospective	SUN	Yes	83	32	LA	TSH >3.77 μW/mL <sup>a</sup>	7
		SOR	Yes	—	21	—	—	—
Sella et al <sup>25</sup>	Retrospective	SUN	Yes	30	16	LA	TSH >4.3 mIU/L <sup>a</sup>	7
		SOR	—	—	—	—	—	—
Shinohara et al <sup>22</sup>	Retrospective	SUN	NA	14	11	—	TSH >10 mIU/L	7
Wolter <sup>34</sup>	Prospective	SUN	Yes	39	28	—	TSH >4.2 mIU/L <sup>a</sup>	6

Abbreviations: LA = landmark analyses; PFS = progression-free survival; SOR = sorafenib; SUN = sunitinib; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TSH = thyroid stimulating hormone; ULN = upper limit of normal.

<sup>a</sup>Represents the ULN of the reference laboratory value.

500 pacientes

# Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

hipotiroidismo

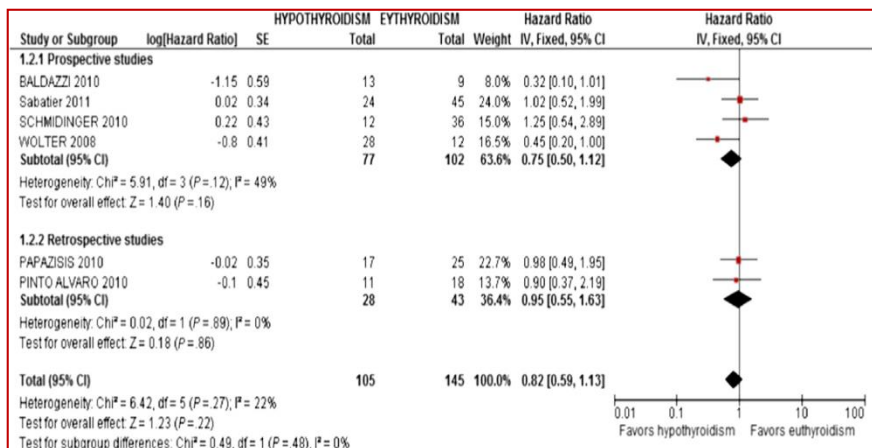
Significación pronóstica

Review

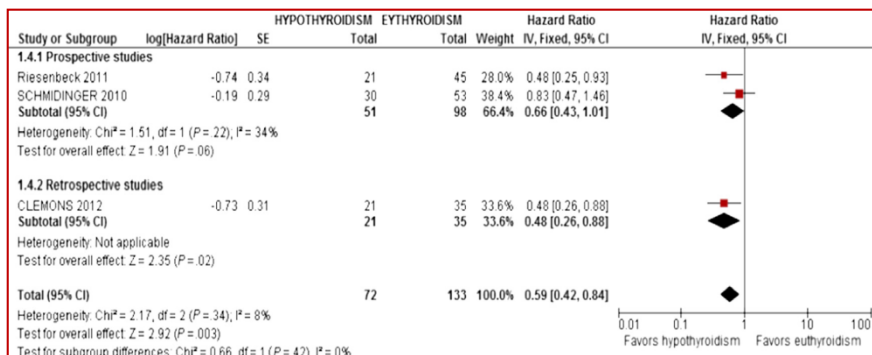


Acquired Hypothyroidism as a Predictive Marker of Outcome in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A Literature-Based Meta-Analysis

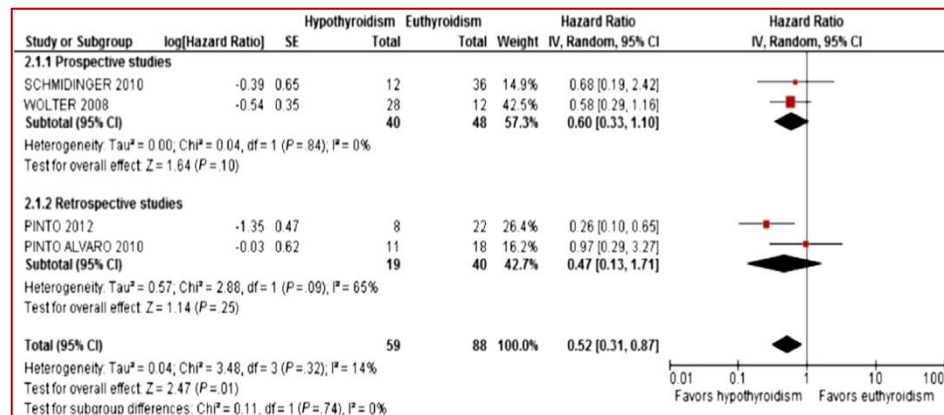
Andreas Nearchou,<sup>1,2</sup> Antonis Valachis,<sup>2,3</sup> Pehr Lind,<sup>1,2</sup> Olof Akre,<sup>4</sup> Per Sandström<sup>1</sup>



PFS para Sunitinib



PFS para Sunitinib o sorafenib



OS para Sunitinib

# Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

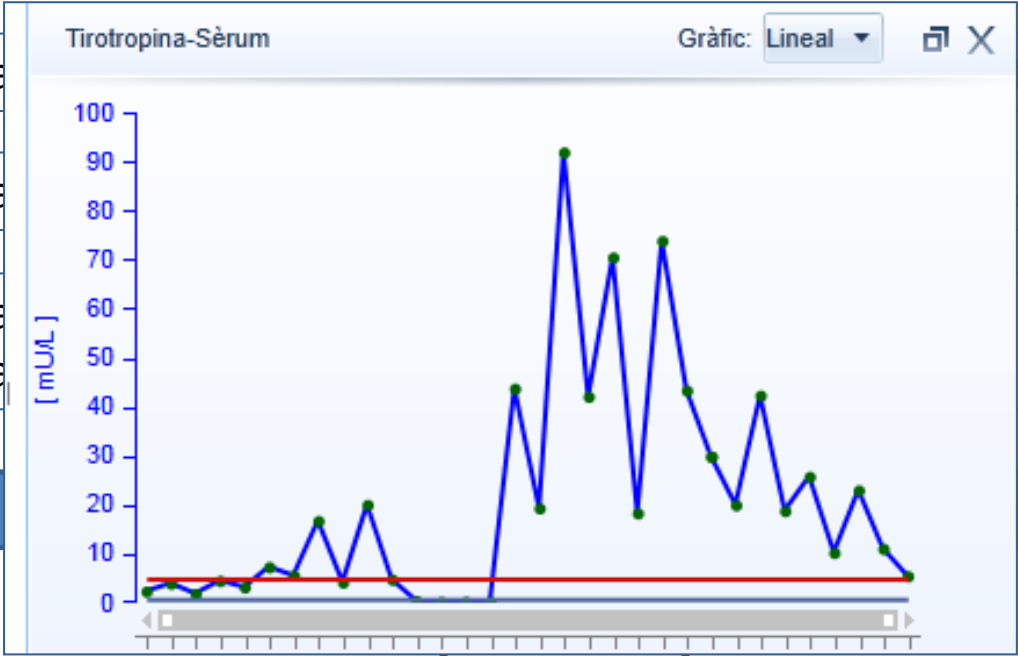
hipotiroidismo

tratamiento

NO está esta

NO está esta

NO está esta  
más informa



icas

ar (10?)

de TSH es

Ciclo 1  
Día 1  
Semana 1  
TSH > 10

Ciclo 1  
Día 28  
Semana 4  
TSH > 10

Ciclo 2  
Día 1  
Semana 6

Ciclo 2  
Día 28  
Semana 10

## Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)

**hipotiroidismo**

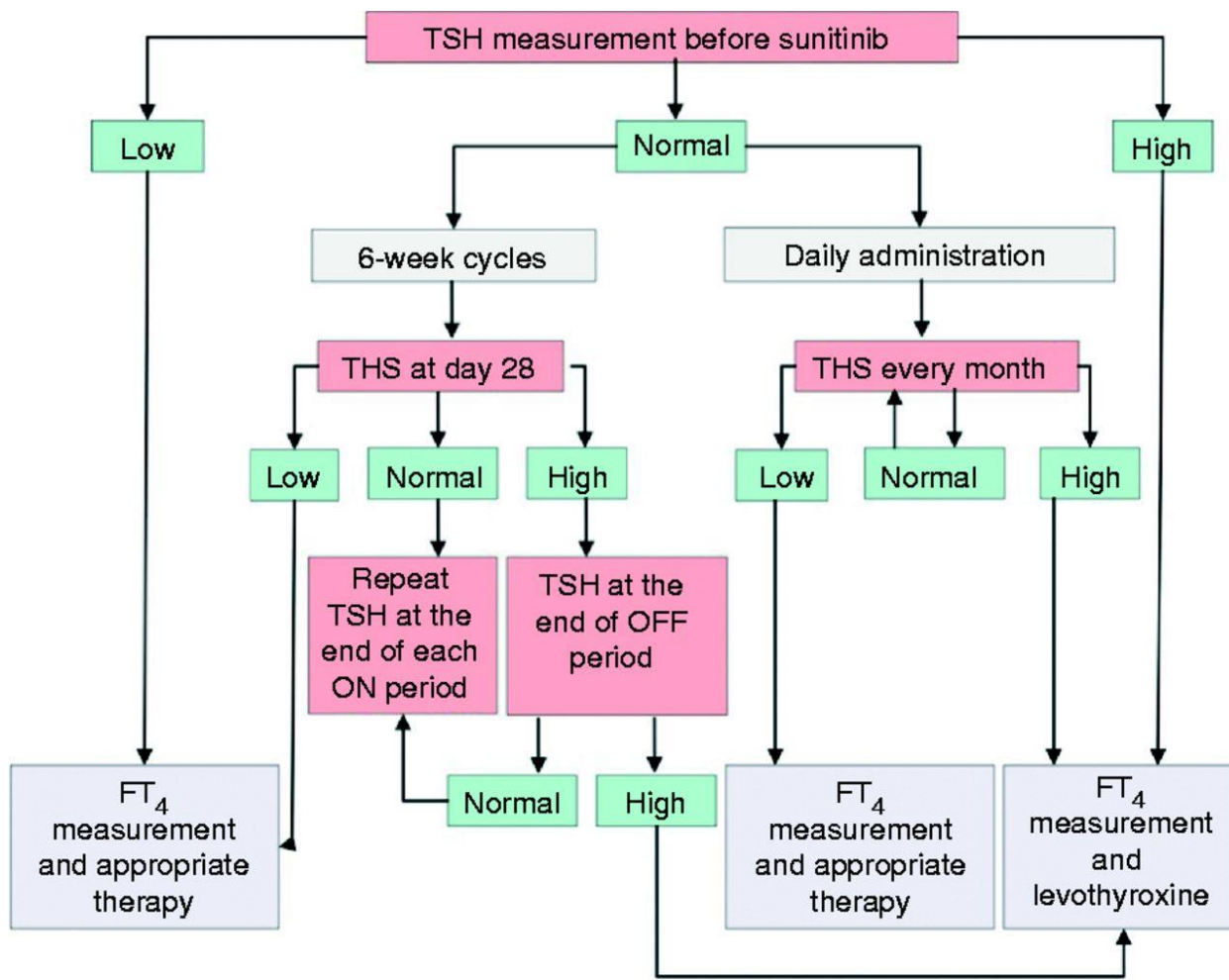
*tratamiento*

NO está establecido si el tratamiento modifica (mejora o empeora) el pronóstico de la enfermedad

- no parece que altere la PFS
- efecto proliferativo de LT4

Se ha propuesto tratamiento con LT3

# Inhibidores *tirosinkinasa* (ITK)



## Disfunción tiroidea

### Inhibidores *checkpoint* inmunes (ICPI)

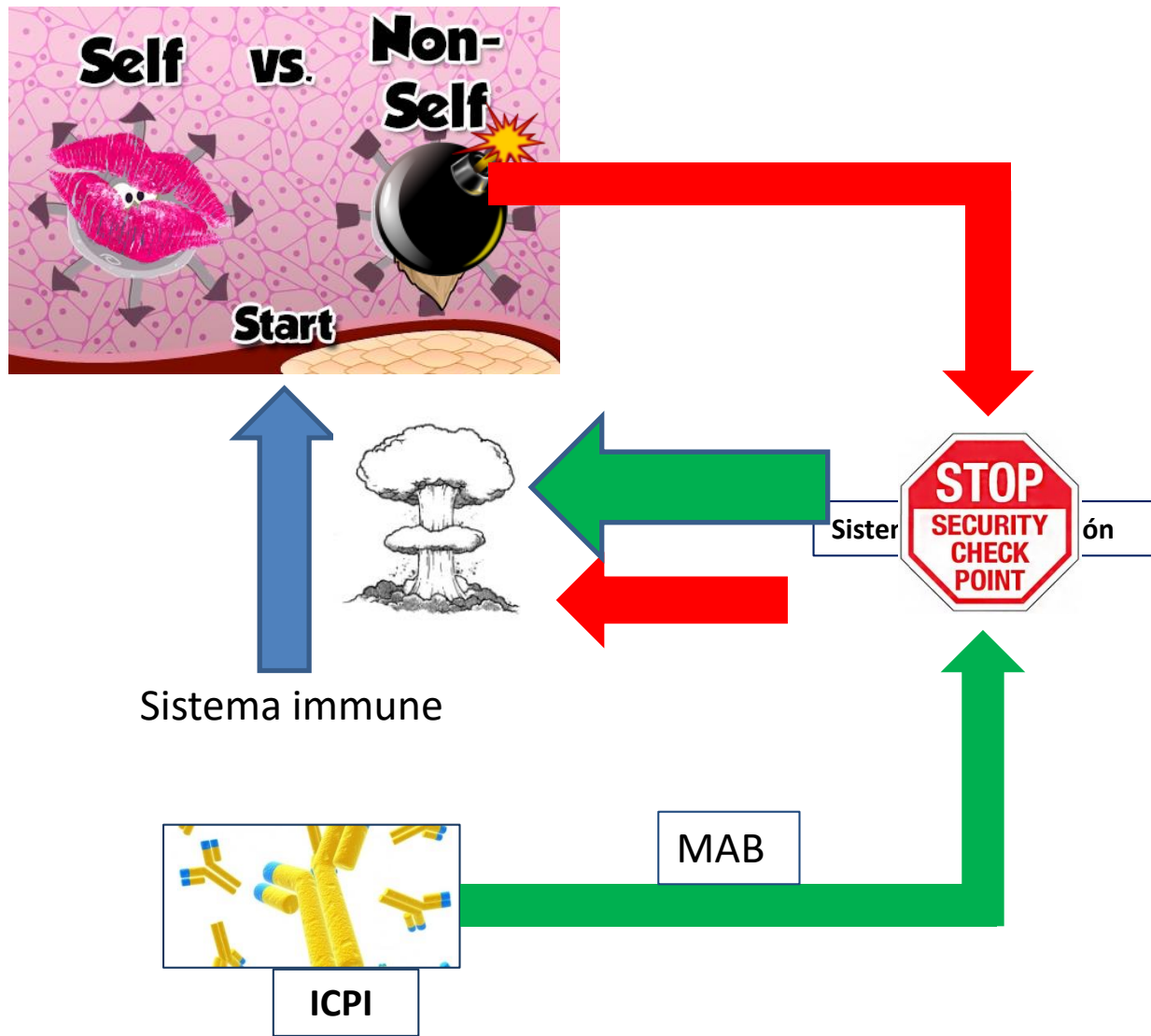
- *Joshi et al, Clin Endocrinol, 2016*
- *Byun et al, Nature Rev Endocrinology, 2017*
- *Bardhan et al, Frontiers in Immunology, 2016*
- *Andrews et al, Immunological Reviews, 2017*
- *Costa et al, Oncotarget, 2017*
- *Botti et al, Int J Mol Sciences, 2016*
- *Khan et al, J Immunother cancer, 2017*
- *Shayan G et al, oncoimmunology, 2016*
- *Liu XG, Immunol Invest, 2017*
- *Manson G et al, Ann Oncol, 2016*
- *Hughes PE, et al, Trends Immunol, 2016*
- *Champiat S et al, Ann Oncol, 2016*
- *Giroiu I et al, Cancer J, 2017*
- *Hedge PS, et al, Clin Cancer Res, 2016*

# New immunotherapy drug behind Jimmy Carter's cancer cure

Former president given pembrolizumab, one of the most promising new drugs in the treatment of cancer



Inhibidores *checkpoint* inmunes (ICPI)



## Inhibidores *checkpoint* inmunes (ICPI)

- La menor actividad de los *checkpoint* se asocia a enfermedades autoinmunes (**reconocen self como non-self**)
- Las células cancerosas activan los *checkpoint* (para que se **reconozca como self lo que es non-self**)
- \* Los ICPI reducen actividad de los *checkpoint*:
  - **reconocer lo non-self tumoral como non-self**
  - **reconocen células self como non-self**



Efectos adversos en órganos relacionados con autoinmunidad: piel, stma. digestivo, stma. respiratorio, sistema endocrino

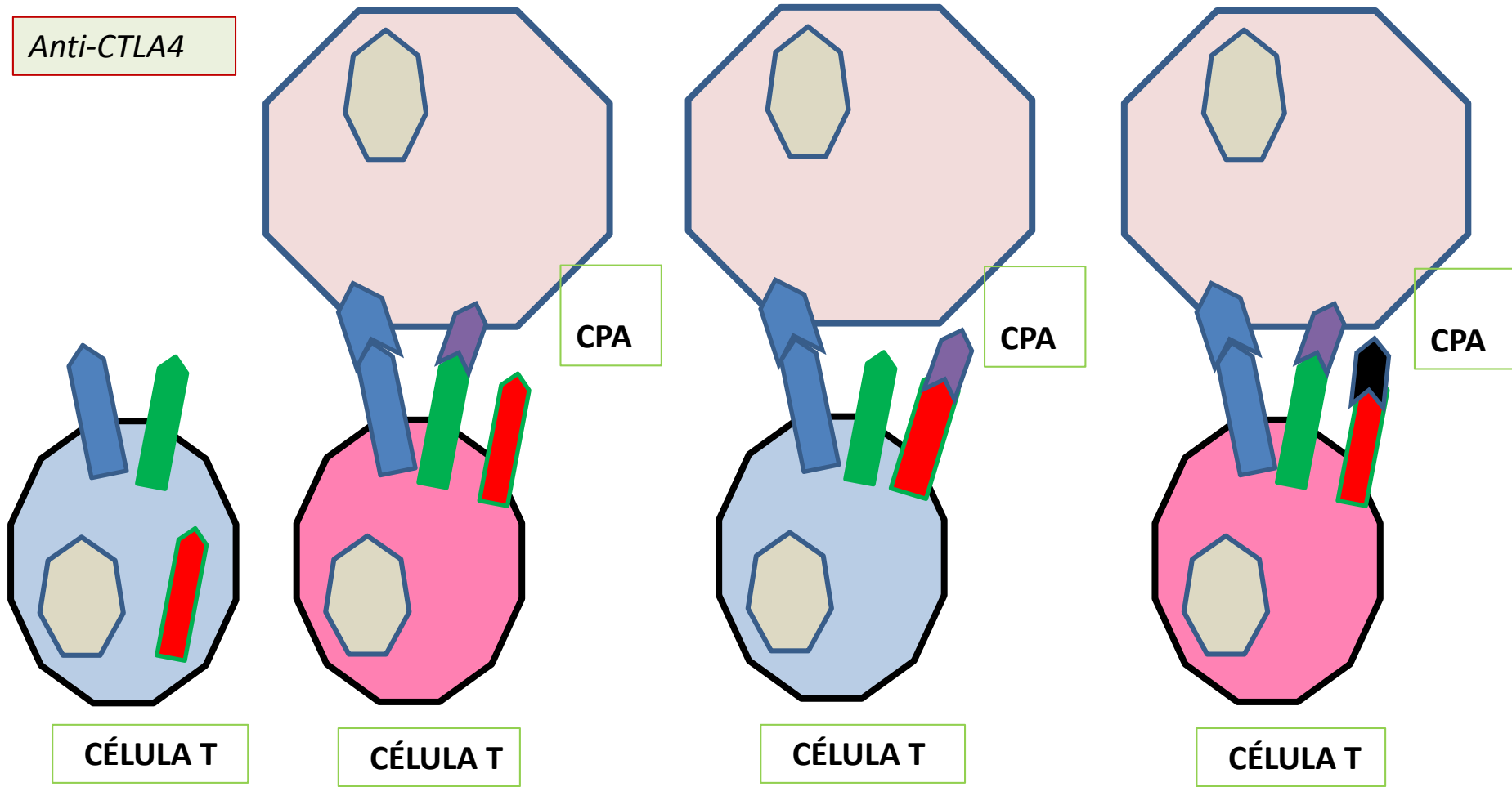


Hipófisis

Adrenal

**TIROIDES**

Anti-CTLA4



TCR (T Cell  
Receptor)

CD28

CTLA4

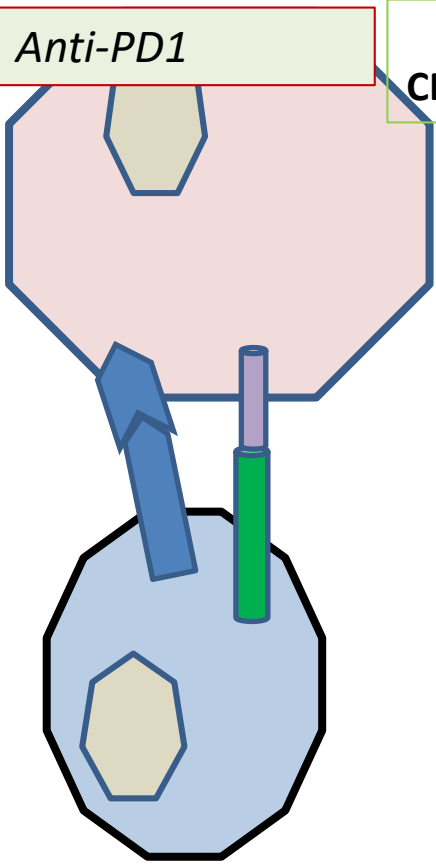
MHC

B7

IPILIMUMAB

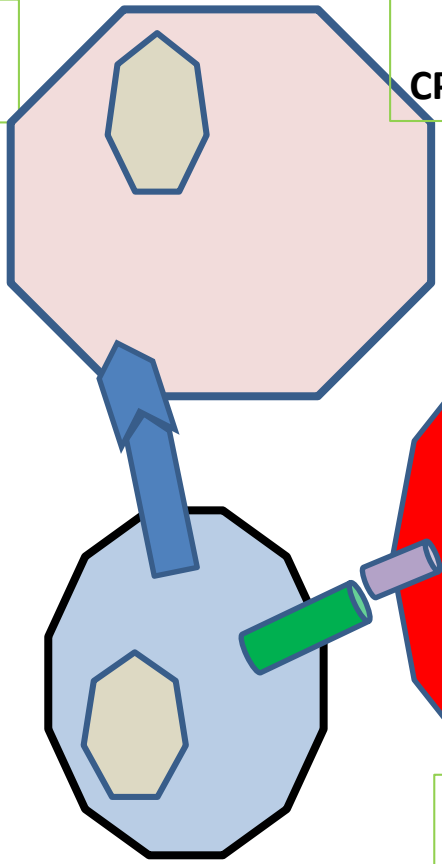
TREMELIMUMAB

*Anti-PD1*



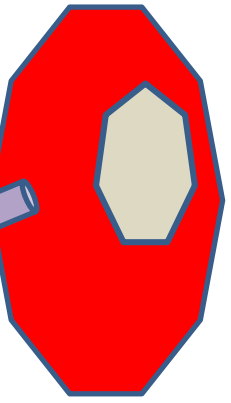
CPA

CÉLULA T

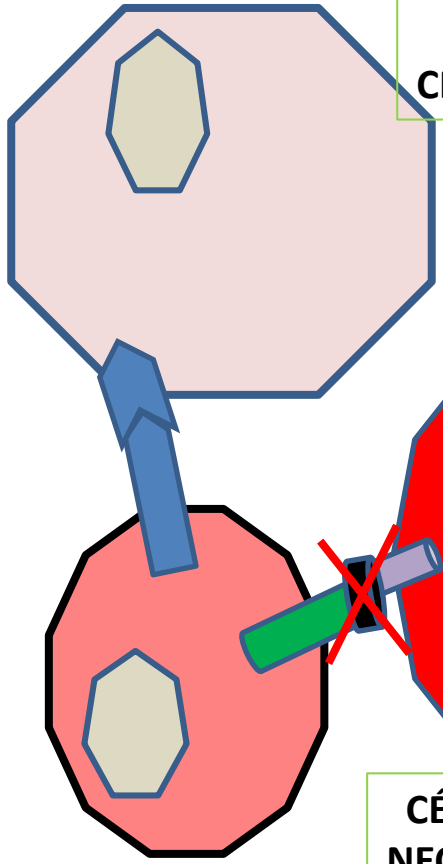


CPA

CÉLULA T



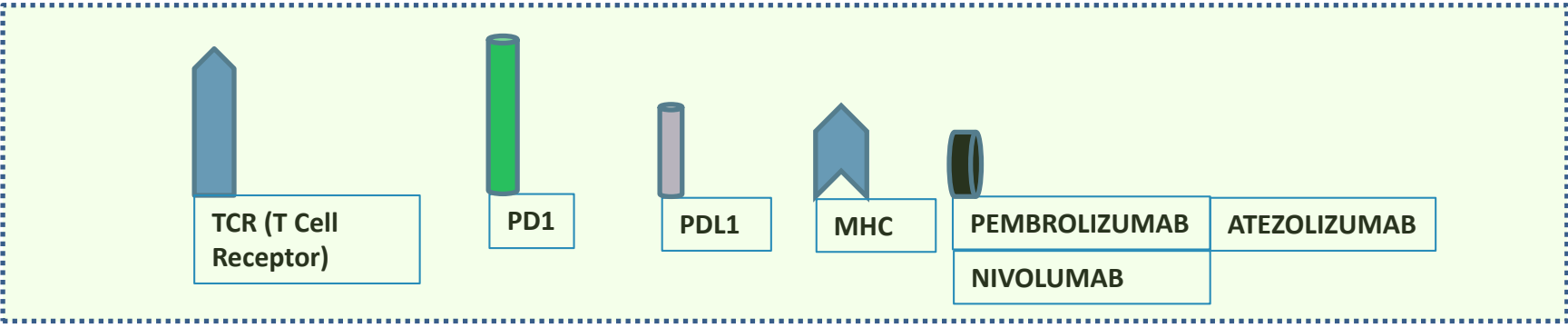
CÉLULA NEOPLÁSICA



CPA

CÉLULA T

CÉLULA NEOPLÁSICA



## Inhibidores *checkpoint* inmunes (ICPI)

*Anti-CTLA4*

IPILIMUMAB

TREMELIMUMAB

- \* La alteración endocrinológica más frecuente es la hipofisitis
  - debe diferenciarse el hipotiroidismo secundario (7,5 %) del primario (5,5 %)
- \* No se conoce ni la incidencia exacta ni el momento de aparición más probable
- \* La alteración más frecuente es el hipotiroidismo (en algunos casos con evidencia de fase hipertiroidea previa o con demostración clara de “tiroiditis silente”)
- \* Se han descritos casos de enfermedad de Graves-Basedow, con oftalmopatía asociada y anticuerpos positivos
- \* Se han descrito casos de “tormenta tiroidea”
- \* Se desconoce el mecanismo inductor de la tiroiditis y la alteración inmune que lo media. Se ha propuesto polimorfismos del gen CTLA4 como factor predisponente.

## Inhibidores *checkpoint* inmunes (ICPI)

*Anti-PD1*

PEMBROLIZUMAB

ATEZOLIZUMAB

NIVOLUMAB

- \* No se ha descrito la hipofisitis
  - \* La endocrinopatía más frecuente es el hipotiroidismo (6 – 19 %), el hipertiroidismo se presenta en el 3 %. Lo que hace que las alteraciones tiroideas sean las más frecuentes en estos fármacos.
  - \* Puede aparecer entre los 3 meses y los 3 años de iniciar el tratamiento.
  - \* La alteración típica es una tiroiditis silente (en algunos casos con evidencia de fase hipertiroidica previa), acabando siempre con hipotiroidismo. Se observan antiTPO y/o antitg en > 50 % de los casos.
  - \* No se han descritos casos de enfermedad de Graves-Basedow.
- Se han descrito casos de “crisis mixedematosa”
- \* Se desconoce el mecanismo inductor de la tiroiditis y la alteración inmune que lo media. Se ha propuesto polimorfismos del gen PD1 como factor predisponente.
  - \* Muy poca información con antiPDL1. Riesgo de hipotiroidismo 5 – 10 %

## Inhibidores *checkpoint* inmunes (ICPI)

- \* Se desconoce si el estatus previo (presencia de anticuerpos) pudiera ser útil para identificar pacientes en riesgo
- \* Se desconoce si el desarrollo de enfermedad autoinmune puede tener valor pronóstico
- \* No existen biomarcadores predictivos de respuesta

## TRATAMIENTO

Como el de las tiroiditis:

- \* beta bloqueantes y medidas generales de soporte.
- \* LT4 en la fase de hipotiroidismo

Se desconoce evolución

## CONCLUSIONES

- Las alteraciones tiroideas son frecuentes en los nuevos tratamientos oncológicos
- \* Sunitinib es el ITK más implicado. El mecanismo etiológico es desconocido
- \* Los ICPI ocasionan hipotiroidismo en el 5 – 10 % de los pacientes, desarrollando un cuadro de tiroiditis
- \* No se han establecido los criterios de diagnóstico y seguimiento
- \* el manejo debe ser como en las tiroiditis silentes habituales
- \* Y esto es el principio...

## Ensayos de terapias combinadas:

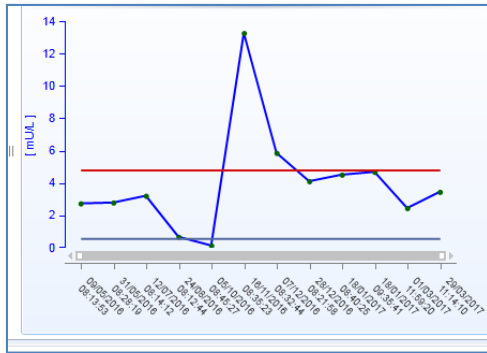
- Hipotiroidismo de CTLA4 + PD1 : > 14 %
- Ensayos combinados ITK + ICPI. Efecto sobre tiroides: **DESCONOCIDO**

## Nuevos fármacos:

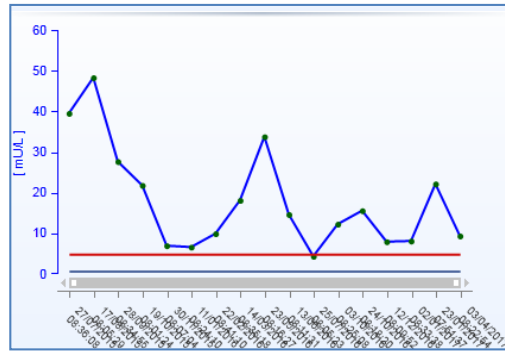
- \* LAG3: Inmunomodulador por su unión directa a MHCII
- \* Anti-LAG3: Tercer grupo de fármacos.
  - \* múltiples ensayos fase II y III. Solos, en combinación con otros ICPI (Anti-LG3 + Anti-PD1) o con QT
- \* Efecto sobre tiroides: **DESCONOCIDO**

## En cartera:

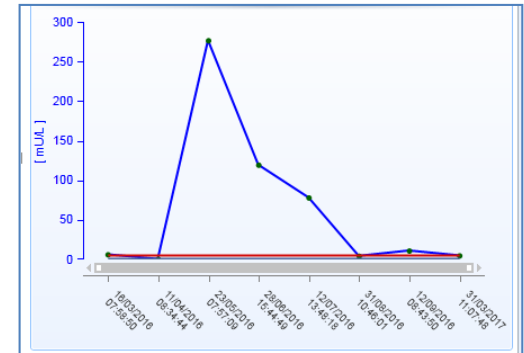
- \* TIGIT, TIM3, GITR, CD-137...



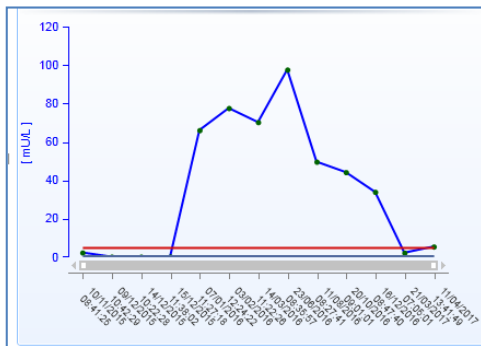
**PEMBROLIZUMAB**



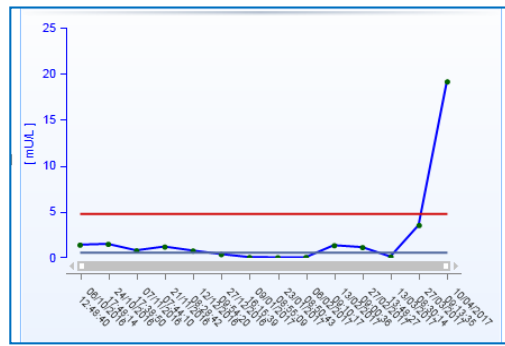
**PEMBROLIZUMAB**



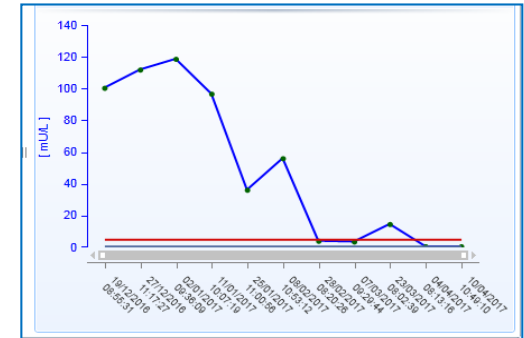
**PEMBROLIZUMAB**



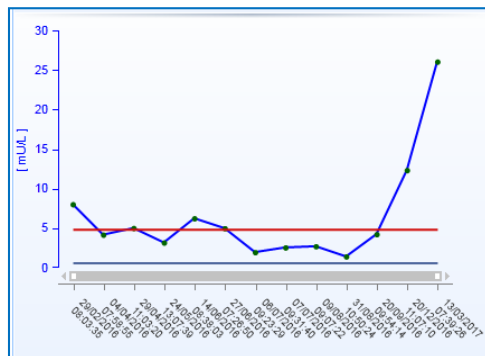
**TREMELIMUMAB**



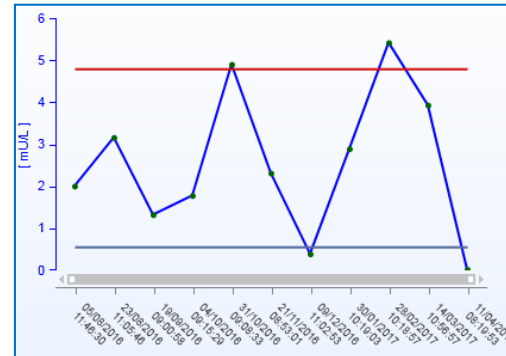
**NIVOLUMAB**



**NIVOLUMAB + ANTI-LAG3**



**PEMBROLIZUMAB**



**NIVOLUMAB**