



## EDITORIAL

## Inmunoterapia oncológica y endocrinología: una nueva oportunidad para la colaboración multidisciplinaria



### Cancer Immunotherapy and endocrinology: A new opportunity for multidisciplinary collaboration

Carles Zafon Llopis <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación en Diabetes y Metabolismo (VHIR), Servicio de Endocrinología, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, Madrid, España

#### Un fármaco milagroso

A finales de 2015, el expresidente de los Estados Unidos, Jimmy Carter, anunciaba que las metástasis cerebrales de su melanoma habían desaparecido completamente gracias a un fármaco denominado pembrolizumab. Diversos medios de comunicación hablaron de la «milagrosa» recuperación del premio Nobel de la Paz. La terapia con anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas específicas del sistema inmune o inhibidores de los *checkpoint* inmunológicos (ICPI) representa una de las grandes esperanzas de futuro en el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas y de manera predominante, el cáncer. La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer fármaco de esta nueva familia, el ipilimumab, en 2011 para el tratamiento del melanoma metastásico. En los meses siguientes fueron aprobados pembrolizumab y nivolumab para la misma enfermedad. Ambos fármacos se autorizaron poco después en cáncer de pulmón y riñón. Hasta la fecha 6 fármacos han sido aprobados para diferentes neoplasias, atezolizumab, avelumab y durvalumab, junto a los 3 mencionados anteriormente<sup>1</sup>.

#### Un cambio de estrategia

A diferencia de los tratamientos quimioterápicos clásicos, que actúan directamente sobre las células neoplásicas, los ICPI estimulan los linfocitos T del sistema inmune para que sea este el que elimine la célula maligna. La activación de los linfocitos T requiere de una doble señal<sup>2</sup>. Por un lado, es necesaria la interacción entre el receptor de la célula T y un péptido de la célula presentadora de antígenos (CPA) que forma parte del sistema mayor de histocompatibilidad. Pero, además, precisa de la interacción de un segundo receptor del linfocito T y su ligando específico de la CPA. A su vez, la activación de la célula inmune se acompaña de la inducción de receptores inhibidores con la finalidad de prevenir la autoinmunidad y minimizar el daño tisular durante una activación desproporcionada de la respuesta inmunológica<sup>3</sup>. Estos receptores, conocidos como *checkpoints* del sistema inmune, actúan, mayoritariamente, bloqueando la segunda señal activadora. Numerosos trabajos realizados en las últimas décadas han identificado diversas moléculas con esta función, como CTLA-4, PD-1 y sus 2 ligandos naturales (PD-L1, PD-L2), Tim-3 y LAG3. Se conoce desde hace años, que los *checkpoints* se encuentran sobre-expresados en los linfocitos intratumorales debido, básicamente, a un estado de

Correo electrónico: [czafon@vhebron.net](mailto:czafon@vhebron.net)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.10.001>

2530-0164/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

agotamiento de las células T ante el estímulo crónicamente mantenido frente al tumor. Además, ciertos cánceres potencian la expresión de los *checkpoints* para evadir la vigilancia inmunológica. Los ICPI son anticuerpos monoclonales que bloquean estas moléculas represoras con lo que se magnifica el potencial de los linfocitos T citotóxicos. En la actualidad los fármacos aprobados inhiben 2 de estos *checkpoints*, los anti-CTLA4 (ipilimumab) y los fármacos que actúan sobre PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) o PD-L1 (atezolizumab, avelumab y durvalumab). Además, muchos otros inhibidores están siendo analizados en múltiples ensayos clínicos.

## Efectos secundarios diferentes

De su mecanismo de acción se desprende que los efectos secundarios de los ICPI se relacionan con la sobre-activación del sistema inmunológico con posible afectación de prácticamente todos los órganos y sistemas (piel, sistema gastrointestinal, hígado, sistema neurológico, pulmón, etc.). Más del 90% de los pacientes tratados presentan efectos adversos relacionados con la inmunidad (EARI), y el 10-20% de ellos con una toxicidad grado 3-4<sup>4</sup>. Como elemento común, en todos los casos la traducción clínica es el desarrollo de enfermedad autoinmune órgano-específica. Dentro de este abanico de efectos secundarios, la autoinmunidad inducida de glándulas endocrinas es la segunda más frecuente después de la cutánea, siendo hipófisis y tiroides las más ampliamente implicadas<sup>5</sup>. La hipofisitis es el efecto adverso más característico de los anti-CTLA-4, especialmente del ipilimumab, con una incidencia reportada del 0-17%<sup>6</sup>. No obstante, la manifestación endocrina más común es la tiroidea que llega al 9-10% de los casos en la mayoría de series publicadas<sup>7</sup>. Mientras que la hipofisitis muestra un comportamiento clínico parecido a la hipofisitis linfocitaria, la afección tiroidea se manifiesta de manera similar al de una tiroiditis silente, con una fase inicial (no siempre presente) de hipertiroidismo, seguido en prácticamente todos los pacientes de un estado de hipotiroidismo. De manera menos frecuente se han publicado casos de adrenalitis autoinmune y de diabetes mellitus tipo 1<sup>8</sup>. Aunque el perfil clínico de las complicaciones endocrinas de los ICPI es superponible al equivalente de la enfermedad autoinmune no asociada al fármaco, existen una serie de características específicas que complican tanto su diagnóstico como el abordaje terapéutico<sup>9</sup>. El curso más rápido de la enfermedad, la posible aparición del EARI en cualquier momento, el estado basal del paciente, la medicación concomitante, la evolución de la neoplasia o la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas, dificultan tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico. Todo ello hace que, si bien no sean fármacos especialmente tóxicos en comparación con otros antineoplásicos, el manejo del paciente sea extraordinariamente complejo.

## Una colaboración indispensable

Los EARI de los ICPI son frecuentes, pueden afectar, incluso simultáneamente, a prácticamente todos los sistemas del organismo, son potencialmente graves, y además, muy distintos de las complicaciones de la quimioterapia clásica. Mientras que los oncólogos médicos disponen de los

conocimientos específicos en el manejo del paciente neoplásico, los especialistas que tratan cada uno de los órganos implicados dominan el manejo concreto de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas. Así, la colaboración entre diferentes especialidades ha aparecido, casi de manera espontánea, como una necesidad totalmente ineludible para minimizar la toxicidad de estos fármacos. Con esta finalidad han empezado a publicarse protocolos de actuación y en todos ellos se recoge la interacción entre distintos profesionales como elemento esencial<sup>1,10-13</sup>. Una de las primeras guías de práctica clínica fue publicada por un grupo de expertos del hospital Gustave Roussy<sup>10</sup>. En sus recomendaciones establecía 5 pilares fundamentales en el manejo de los EARI: prevención, anticipación, detección, tratamiento y monitorización. Para optimizar estos pilares resulta fundamental, decían los autores, que los oncólogos requieran del soporte de los especialistas tan pronto como el diagnóstico y el tratamiento de un EARI empiece a ser dificultoso. Específicamente en nuestra especialidad, la colaboración entre oncólogos y endocrinólogos resulta necesaria, entre otros motivos, para el diagnóstico precoz y su consecuente tratamiento de la insuficiencia adrenal (primaria o secundaria) que es, sin duda, uno de los EARI más graves. Además, el manejo del hiper y el hipotiroidismo, o de la diabetes mellitus debe recaer, como no puede ser de otra manera, en los endocrinólogos. Así, cada centro debería establecer su propio protocolo adaptado a sus características específicas. En su diseño deberían participar todos los especialistas potencialmente implicados (incluyendo el personal de enfermería especializado), y debería contemplar como mínimo cada uno de aspectos que se detallan en la [tabla 1](#). Algunas de las guías recogen la necesidad de endocrinólogos experimentados en los EARI, y que sean estos los referentes y consultores.

**Tabla 1** Puntos clave que deben ser incluidos en los protocolos de actuación ante los efectos adversos de los ICPI

Establecer los referentes de cada especialidad y los flujos de derivación del paciente
Registro de enfermedades autoinmunes previas
Determinaciones analíticas a realizar antes del inicio del tratamiento con los ICPI
Establecer contraindicaciones del uso de los ICPI
Criterios de monitorización durante el tratamiento con los ICPI (determinaciones, periodicidad)
Criterios de derivación al especialista
Síntomas y signos para el reconocimiento prematuro de un EARI
Clasificación de la gravedad de los EARI
Criterios de retirada de los ICPI
Indicación de inicio de tratamiento de los EARI
Escalonado terapéutico de los EARI
Criterios de monitorización durante el tratamiento de los EARI (determinaciones, periodicidad)
Criterios para establecer curación de los EARI e interrupción de su tratamiento

EARI: efectos adversos relacionados con inmunidad; ICPI: inhibidores de los *checkpoint* inmune.

## Retos de futuro

Existen grandes lagunas de conocimiento sobre los EARI de los ICPI, sobretudo en la vida real dado que la mayoría de los datos provienen de los ensayos clínicos altamente controlados. En el futuro inmediato será necesario establecer, no solo las causas etiopatogénicas de los EARI sino también su incidencia real y su gravedad. Carecemos de marcadores biológicos predictivos tanto de desarrollo de los efectos adversos como de su posible evolución. El manejo terapéutico que hacemos de ellos lo extrapolamos del tratamiento que aplicamos a su enfermedad autoinmune espejo no asociada a los ICPI, pero desconocemos totalmente si esta es la mejor actitud. Por ejemplo, existen dudas sobre cuál debe ser el valor de la TSH para iniciar el tratamiento con L-tiroxina o cada cuando debemos realizar determinaciones analíticas de control. En el momento actual, además, la terapia combinada de varios de estos fármacos ha demostrado una gran efectividad en ciertos cánceres, pero no está claro si esto aumentará la incidencia o gravedad de los EARI. Los resultados que están demostrando los ICPI hacen suponer una rápida expansión de su uso y la aprobación en un gran número de neoplasias. Con ello, los efectos adversos endocrinológicos se prevé que aumenten de manera significativa, situación que comportará, a su vez, un incremento de las consultas hacia nuestra especialidad y al cual habrá que dar respuesta. La organización dentro de los servicios de endocrinología y la estrecha colaboración entre especialidades médicas es la única manera de garantizar el manejo óptimo de los pacientes en los que la irrupción de los ICPI, capaces de curar la metástasis cerebral a un ex-presidente de los EE.UU., ha abierto una nueva ventana de esperanza en la lucha contra el cáncer avanzado.

## Bibliografía

1. Seery V. Interprofessional Collaboration with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: The Roles of Gastroenterology, Endocrinology and Neurology. *Semin Oncol Nurs*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2017.08.002>, pii: S0749-2081(17)30067-0.
2. Granier C, de Guillebon E, Blanc C, Roussel H, Badoual C, Colin E, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*. 2017;2:e000213.
3. Kreamer KM. Immune Checkpoint Blockade: A New Paradigm in Treating Advanced Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2014;5:418–31.
4. Menis J, Litière S, Tryfonidis K, Gofinopoulos V. The European Organization for Research and Treatment of Cancer perspective on designing clinical trials with immune therapeutics. *Ann Transl Med*. 2016;4:267.
5. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl*. 2016;12:413–25.
6. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: Clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85:331–9.
7. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, Rademaker AW, Pai SG, Villaflor VM, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2017;8:8910–20.
8. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:195–207.
9. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.08.019>, pii: S0953-6205(17)30321-7.
10. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27:559–74.
11. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist*. 2016;21:804–16.
12. Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: Essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med*. 2017;6:1923–9.
13. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: Strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *ImmunoTargets Ther*. 2017;6:51–71.