Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41
Escrito por: Sofia
Visitas: 5197

Endocrine Autoantibodies Determine Immune Checkpoint Inhibitor-induced Endocrinopathy: A Prospective Study

Los autoanticuerpos endocrinos determinan la endocrinopatía por inhibidores del punto de control inmunológico: un estudio prospectivo

A. Labadzhyan y Col. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2022) 107:1976–1982

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar Endocrine Autoantibodies Determine Immune Checkpoint In hibitor-induced Endocrinopathy A Prospectiv

Puntos de interés

La incorporación en los últimos años del uso de inhibidores de checkpoint inmunológicos ha mejorado significativamente el pronóstico de numerosos pacientes con diversos tipos de tumores malignos. Sin embargo, estas drogas se asocian a la aparición de ciertas complicaciones, entre las que se cuentan la afección de órganos endocrinos. En este estudio se evalúa de forma prospectiva el impacto de la autoinmunidad endocrina tanto en el desarrollo de eventos adversos como en la sobrevida global de los pacientes.

Resumen

Contexto: La incidencia y el conocimiento de los eventos adversos relacionados con el sistema endocrino (EARE) asociados al uso de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) ha aumentado con el incremento del uso de ICI, pero los mecanismos para la predicción, la vigilancia y el desarrollo de ERAE no están bien establecidos.

Objetivo: Evaluamos de forma prospectiva el impacto de la autoinmunidad endocrina en el desarrollo de ERAE y la sobrevida global (SG).

Métodos: Fueron enrolados adultos â¥ 18 años de edad a los que se les

Phoca PDF

prescribió un tratamiento con ICI para tumores sólidos avanzados o metastásicos y sin trastornos endocrinos activos/pasados conocidos. Se evaluaron los anticuerpos tiroideos, suprarrenales y pancreáticos, así como los niveles hormonales, antes del tratamiento con ICI y a las 8 a 9 semanas y 36 semanas después del tratamiento para los EARE en relación con la presencia y los cambios en los anticuerpos endocrinos específicos, los niveles hormonales y la SG.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes y se detectaron EARE en 14 (23,3%), con una mediana de aparición de 52 días (IQR, 38,5–71,5) después de la primera dosis de ICI. Se produjo hipotiroidismo en 12 (20%) pacientes y 2 (3,33%) desarrollaron hipofisitis. No se observó diabetes ni insuficiencia suprarrenal primaria. Se detectaron anticuerpos en 14 pacientes (11 al inicio, 3 desarrollados durante el seguimiento) y su presencia se asoció significativamente a los EARE (R2 59.3%, P < 0.001). Los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (20%) y la inmunoglobulina estimulante de la tiroides (3,3%) fueron los más comunes, y los anti-GAD se encontraron en 1 paciente. La presencia de EARE se asoció con una SG más favorable (P = 0,001).

Conclusión: Los autoanticuerpos endocrinos específicos desempeñan un papel importante en la patogénesis de los EARE y pueden servir como marcadores predictivos para la identificación temprana y el tratamiento de las endocrinopatías inducidas por los ICI.

Comentario

Los inhibidores de puntos de control inmunológicos (más frecuentemente conocidos como “inhibidores de checkpoint inmunológicos” - ICI) son fármacos desarrollados recientemente que, mediante el bloqueo de ciertas moléculas como CTLA-4, PD-1 y PD-L1, promueven la activación y ataque del sistema inmunológico contra células neoplásicas. A su vez, esta activación se asocia a la aparición de los llamados “eventos adversos relacionados a la inmunidad” en un 10 a 60% de los pacientes. En el campo de la endocrinología, se destaca el desarrollo de hipofisitis, enfermedad tiroidea, insuficiencia adrenal y diabetes mellitus insulino- dependiente. Los mecanismos mediante los cuales estos eventos adversos relacionados con el sistema endocrino (EARE) se desarrollan no son del todo conocidos. Sin embargo, se postula que la presencia de autoinmunidad previa al tratamiento sería un factor clave.

En este estudio, se evaluó de forma prospectiva el desarrollo de EARE

Phoca PDF

en pacientes tratados con anti-CTLA-4, anti-PD1 y/o anti-PD-L1 para cáncer avanzado o metastásico. Se investigaron los niveles de anticuerpos endocrinos y niveles de hormonas hipofisarias al inicio del tratamiento y subsecuentemente como predictores del desarrollo de EARE, y se midió el impacto del desarrollo de estas complicaciones en la sobrevida global (SG) de pacientes tratados con ICI.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años a quienes se les prescribió tratamiento de novo con anti-CTLA-4, anti-PD-1 o anti-PD-L1, para manejo de distintas neoplasias. Fueron excluidos aquellos con antecedentes de disfunción endocrina de cualquier tipo, y se aceptó el uso previo de corticoides, siempre que el mismo hubiera finalizado al menos 4 semanas antes del enrolamiento. También se excluyó a quienes hubieran recibido radioterapia de cabeza y cuello, o cualquier tratamiento que pudiera afectar la función endocrina, incluyendo los inhibidores de tirosina quinasa.

Las determinaciones de laboratorio se realizaron al inicio, entre la semana 8 y 9 luego de la primera infusión y en la semana 36, o cuando se evidenciara la aparición del EARE. Los anticuerpos evaluados incluyeron anti-TPO, anticuerpos estimulantes de la tiroides (TSI), anti-21OH y anti-GAD-65. Las hormonas evaluadas fueron IGF-1, TSH, T4 libre, T3, ACTH, cortisol, prolactina, FSH, LH, estradiol y testosterona. Los eventos adversos relacionados con el sistema endocrino (EARE) fueron definidos como la aparición, luego de administrado el tratamiento, de anormalidades bioquímicas que cumplieran criterios diagnósticos de enfermedad endocrina.

Este estudio contó con un total de 66 pacientes, con una edad media de 64.8 (±12.8) años. La mayoría era varones (n=35, 58.3%). Dentro de las neoplasias, el melanoma fue la más frecuente, en el 36.7% de los casos, seguido por el carcinoma pulmonar de células no pequeñas en el 15% de los pacientes, tracto gastrointestinal en 11.7% y carcinoma renal en el 8.3% de los casos. El 78.3% (n=47) de los pacientes recibieron tratamiento con anti-PD-1 (cemiplimab, nivolumab o pembrolizumab), 5 pacientes (8.3%) recibieron fármacos anti-PD-L1 (atezolizumab o durvalumab) y 8 pacientes (13.3%) fueron tratados con la combinación de ipilimumab (anti-CTLA-4) más nivolumab. A la semana 36, último momento de seguimiento, 34 pacientes se encontraban con vida, con una sobrevida global media de 15.6 meses luego del inicio del tratamiento con ICI.

Phoca PDF

Se detecto la aparición de EARE en 14 pacientes (23.3%) con un tiempo medio de inicio a los 52 días de la primera administración de ICI. El más frecuente fue el hipotiroidismo, con o sin tiroiditis transitoria, el cual se observó en 12 pacientes (20%). Dos pacientes (3.3%) desarrollaron hipofisitis con hipopituitarismo parcial (compromiso de los ejes tiroideo y adrenal). De los 12 pacientes que desarrollaron hipotiroidismo, 11 habían recibido tratamiento anti-PD-1 solo, y 1 paciente había recibido tratamiento combinado con anti-CTLA-4 más anti-PD-1. De los 2 pacientes que desarrollaron hipofisitis, 1 había recibido tratamiento anti-PD-1 solo, y el otro recibió un tratamiento combinado tratamiento combinado con anti-CTLA-4 más anti-PD-1.

De los 14 pacientes que desarrollaron EARE, los anticuerpos endocrinos específicos estaban presentes al inicio en 9 pacientes (64,3%), 3 no tenían anticuerpos al inicio, pero los desarrollaron en la semana 8/9 de seguimiento, y 2 no tenían anticuerpos ni el inicio ni al seguimiento (P < 0,001). En general, se detectaron anticuerpos en 14 pacientes, presentes al inicio o desarrollados de novo durante el seguimiento. Los anti-TPO estaban presentes en 12 pacientes (20%) y los TSI en 2 pacientes; 1 paciente tenía ambos anticuerpos. Los anti-GAD65 estaban presentes en 1 paciente, y ninguno tenía anti-21OH. Tres pacientes desarrollaron positividad de los anticuerpos en la semana 8/9, y los 3 desarrollaron EARE (P = 0,021). Estos eventos adversos se observaron al mismo tiempo que la conversión de anticuerpos en 1 paciente, y de forma posterior en los otros pacientes.

Con respecto a los cambios en los niveles hormonales evaluados hasta la semana 8/9, sólo una disminución de la TSH (en promedio de -0,21 µIU/mL) se asoció con el desarrollo de EARE. Al continuar la evaluación de los parámetros bioquímicos hasta la semana 36, tanto el aumento de la TSH como la disminución del IGF-1 se asociaron con la aparición de los eventos adversos. Por otro lado, el desarrollo de EARE se asoció con una SG más favorable. De los 14 pacientes que desarrollaron estas complicaciones, 13 estaban vivos al final del estudio (92,6%), con una SG media de 16,6 meses. En cambio, de los 46 pacientes que no presentaron estas complicaciones, 21 estaban vivos al final del estudio (45,7%), con una SG media de 14,8 meses (P = 0,001).

Los resultados de este estudio muestran que los anticuerpos

Phoca PDF

específicos dirigidos contra órganos endocrinos son factores predictivos importantes para desarrollar EARE en pacientes que reciben ICI para el tratamiento de cáncer avanzado o metastásico. Esta fuerte asociación observada entre los anticuerpos y el desarrollo de los eventos adversos endocrinos, podría proporcionar información sobre los mecanismos subyacentes que ocasionan estas complicaciones.

La activación del sistema inmunológico consecuencia del uso de ICI podría ocasionar que una persona con enfermedad tiroidea autoinmune subclínica desarrolle hipotiroidismo clínico, de un modo análogo al observado en las tiroiditis postparto por rebote inmunológico. Por otro lado, los 2 pacientes que desarrollaron hipofisitis en este estudio tenían anticuerpos anti-TPO positivos al inicio y ambos presentaron múltiples deficiencias hormonales centrales, incluida la insuficiencia suprarrenal. La presencia de anti-TPO, puede haber indicado una autoinmunidad endocrina general en estos pacientes, colocándolos así en mayor riesgo de desarrollar hipofisitis.

A pesar de la evidencia que apoya el papel de los autoanticuerpos en la patogénesis de los EARE, el mecanismo subyacente es probablemente multifactorial, incluyendo tanto a la inmunidad humoral como la citotoxicidad directa. Como ejemplo, se sabe que los adenomas hipofisarios expresan PD-L1, y una expresión similar en el tejido hipofisario normal podría proporcionar un blanco para el daño citotóxico hipofisario del tratamiento anti-PD-1/PD-L1. Cabe destacar que los anticuerpos anti-21OH, marcadores de insuficiencia suprarrenal primaria, no se detectaron ni al inicio ni a lo largo del estudio. Esto podría explicar por qué la insuficiencia suprarrenal primaria inducida por los ICI es tan rara en comparación con la hipofisitis o la deficiencia suprarrenal central aislada.

Ningún paciente de este estudio desarrolló diabetes y ninguno mostró anticuerpos anti-GAD65 al inicio del estudio. Curiosamente, un paciente se convirtió en anti-GAD positivo en la semana 8/9 de seguimiento, y desarrolló hipotiroidismo a pesar de la ausencia de anticuerpos tiroideos, lo que plantea la posibilidad de una reactividad cruzada de anticuerpos contra diferentes glándulas endocrinas, o a un efecto citotóxico más directo de los ICI. Cabe destacar que la diabetes insulino-dependiente es una complicación poco frecuente, notificada en < 1% de los pacientes tratados con ICI.

Phoca PDF

Analizando las variaciones en los niveles hormonales, la disminución significativa observada en los niveles de TSH a lo largo del tiempo, la cual se asoció con el desarrollo de EARE, la misma podría ser indicadora de la presencia de tiroiditis, predecesora frecuentemente del hipotiroidismo central. La reducción observada en los niveles de IGF-1, sin embargo, debería interpretarse con más cautela, ya que los mismos pueden verse influenciados por otros factores, como la pérdida de peso, la disminución de la ingesta de calorías y la enfermedad hepática.

Los pacientes que desarrollaron EARE tuvieron una SG significativamente mayor. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción primario de los ICI, una hipótesis posible es que el desarrollo de estas complicaciones sirva como biomarcador de una mayor eficacia de los ICI y que, por tanto, refleje una mejor eliminación de las células tumorales.

> En conclusión, la evaluación prospectiva de los autoanticuerpos endocrinos específicos mostró que su presencia al inicio del tratamiento está asociada a la patogénesis de los EARE, y que tanto esta presencia inicial como el desarrollo de nuevos autoanticuerpos durante el tratamiento con ICI podrían predecir la aparición de estas complicaciones. Para permitir el diagnóstico y el tratamiento de las endocrinopatías en los pacientes que reciben ICI y ayudar a evitar la toxicidad de grado 3/4, estos resultados apoyan la realización de pruebas de autoanticuerpos endocrinos antes de iniciar el tratamiento con ICI, y volver a realizarlas periódicamente tras el inicio del mismo. En el caso de los pacientes que desarrollen dichos anticuerpos, es conveniente realizar pruebas de función endocrina más rigurosas y frecuentes.

Copyright 2022. Endoweb.net

Phoca PDF

Novedades respecto al desarrollo de complicaciones endocrinas en pacientes bajo trat

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Martes, 09 Agosto 2022 17:41
Escrito por: Sofia
Visitas: 5197



Phoca PDF