



Artículo especial

Endocrinopatías autoinmunitarias inducidas por anticuerpos inmunomoduladores en el tratamiento del cáncer



Autoimmune endocrinopathies induced by immunomodulating antibodies in the treatment of cancer

Pedro Iglesias^{a,*}, Ainara Soria^b y Juan José Díez^{a,c}^a Unidad de Neuroendocrinología y Tumores Endocrinos, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España^c Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2015

Aceptado el 7 de febrero de 2015

On-line el 4 de abril de 2015

Introducción

La inmunoterapia tiene como objetivo la activación del sistema inmunitario del huésped contra el tumor con la finalidad de estabilizar y reducir el tamaño tumoral¹. Durante muchos años se han desarrollado múltiples estrategias con la intención de generar una respuesta inmunológica eficaz contra los tumores. El empleo de anticuerpos inmunomoduladores ha demostrado un beneficio terapéutico en pacientes con melanoma metastásico avanzado y probablemente también sean de utilidad en otros tipos de neoplasias². Estos anticuerpos van dirigidos frente a 2 antígenos dianas: 1) el *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4, «antígeno 4 del linfocito T citotóxico»), y 2) el *programmed death 1 receptor* (PD-1, «receptor de muerte celular programada 1») (tabla 1). Ambos antígenos son receptores de las células T que se comportan como «puntos de control inmunitario» (*immune checkpoints*), inhibiendo las funciones que regulan la activación de los linfocitos T.

El bloqueo de estos receptores (CTLA-4 y PD-1) con anticuerpos inmunomoduladores se asocia a la estimulación y proliferación de los linfocitos T frente a las células tumorales^{3–5}. El ipilimumab, un anticuerpo monoclonal contra CTLA-4, ha sido el primer fármaco de su clase, que ha demostrado eficacia en términos de aumento de supervivencia en el melanoma metastásico. En los últimos años se han desarrollado anticuerpos contra PD-1 (nivolumab y

pembrolizumab) y su ligando PD-L1, que bloqueando dicha unión son capaces de potenciar la respuesta inmunitaria contra el tumor.

A pesar de sus ventajas terapéuticas, estos tratamientos inmunomoduladores no están exentos de efectos adversos, derivados de su propio mecanismo de acción, que implican una hiperactividad inmunitaria y pueden llegar a ser graves o potencialmente mortales. Entre ellos se encuentran los *immune-related adverse events* (irAE, «reacciones adversas inmunitarias»), fundamentalmente cutáneas, digestivas (gastrointestinales y hepáticas) y endocrinológicas (hipofisitis, tiroiditis autoinmunitaria e insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria)^{6–11}. En la presente revisión se analizan los aspectos más relevantes y novedosos relacionados con los mecanismos patogénicos, el curso clínico, los procedimientos diagnósticos, las recomendaciones terapéuticas y el significado pronóstico de las principales irAE endocrinológicas asociadas a este tipo de tratamiento.

Anticuerpos inmunomoduladores

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1) humano recombinante anti-CTLA-4. En 2010, Hodi et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico en fase III en segunda línea de melanoma metastásico con ipilimumab solo o asociado a una vacuna peptídica gp100, frente a esta vacuna en monoterapia, demostrando un aumento en la supervivencia global (10,1 meses con ipilimumab frente a 6,4 meses con gp100; HR 0,66; p = 0,003)¹². Ipilimumab demostró también actividad en primera línea de tratamiento de melanoma metastásico en un ensayo fase III aleatorizado de ipilimumab asociado a dacarbazina frente a dacarbazina en monoterapia (11,2 frente a 9,1 meses)¹³.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: piglo65@gmail.com (P. Iglesias).

Tabla 1

Anticuerpos inmunomoduladores (inhibidores del punto de control inmunitario) empleados en inmunoterapia frente al cáncer

<i>Anticuerpos antiantígeno 4 del linfocito T citotóxico</i>
Ipilimumab
Tremelimumab
<i>Anticuerpos antirreceptor de muerte celular programada 1</i>
Nivolumab
Pembrolizumab
Pidilizumab
<i>Anticuerpos antiligando L1 de muerte celular programada 1</i>
BMS-936559
MPDL3280A

El beneficio de ipilimumab se ha podido ver a largo plazo, encontrando un 25% de pacientes vivos a 3 años, del estudio de segunda línea, sin aparición de nuevos efectos secundarios. Con estos resultados se ha comenzado a testar ipilimumab en diferentes ensayos clínicos para otros tumores, como el carcinoma de célula no pequeña de pulmón¹⁴ y el adenocarcinoma de próstata resistente a la castración¹⁵.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG4 contra PD-1, que bloquea la unión de PD-1 a sus ligandos naturales PD-L1 y PD-L2 de la superficie tumoral, que regulan de modo negativo la activación y proliferación de los linfocitos T. Recientemente se ha publicado el estudio pivotal¹⁶ de nivolumab frente a dacarbazina en primera línea de melanoma metastásico BRAF no mutado mostrando unas mayores tasas de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas con nivolumab frente a dacarbazina.

Mecanismo patogénico

La hipofisitis es el irAE endocrinológico más frecuentemente asociado al tratamiento con ipilimumab. Estudios recientes realizados en modelos murinos han puesto de manifiesto que las células endocrinas hipofisarias expresan CTLA-4, y que su bloqueo con anti-CTLA-4 da lugar a un depósito de componentes del complemento en células lactotropas y tiotropas, infiltración celular mononuclear (linfocitos y macrófagos) hipofisaria y producción de anticuerpos contra las células endocrinas adenohipofisarias¹⁷. De igual forma, estos mismos autores han descrito el desarrollo de anticuerpos antihipofisis, fundamentalmente frente a células tiotropas, gonadotropas y corticotropas, en pacientes tratados con ipilimumab, lo cual explicaría la afectación de los ejes tiotropo, gonadal y corticotropo que aparece en la mayoría de los pacientes con hipofisitis inducida por ipilimumab (HII)^{11,18,19}.

Afectación hipofisaria

Hipofisitis inducida por ipilimumab

La hipofisitis autoinmunitaria es la endocrinopatía más frecuentemente asociada al tratamiento con anticuerpos

inmunomoduladores. De ellos, ipilimumab es el que se ha asociado a hipofisitis con mayor frecuencia. La HII fue inicialmente descrita por Phan et al. en 2003⁶ en un varón de 54 años diagnosticado de melanoma avanzado con metástasis pulmonares, cerebrales y subcutáneas después del quinto ciclo de tratamiento con ipilimumab que consiguió una respuesta completa a los 12 meses. Desde entonces se han ido comunicando casos clínicos aislados^{20,21} o series con un número reducido de pacientes que en su conjunto no superan el centenar de casos^{7,11,12,18,19,22–29}. Aunque la mayoría de los casos de HII se han descrito en pacientes con melanoma avanzado, también se han comunicado en pacientes con cáncer de próstata^{17,25}, pulmón³⁰ y riñón³¹.

La prevalencia de HII se sitúa aproximadamente entre el 8-13% de los pacientes tratados con este fármaco^{11,12,19,32} (tabla 2). Como factores de riesgo se han descrito el sexo masculino y la edad (> 65 años)^{9,18,19,32}. La HII suele aparecer a partir de las 8-10 semanas del inicio del tratamiento, generalmente entre el segundo y cuarto ciclo, si bien su diagnóstico puede ser tardío, hasta 4 meses después de finalizar el tratamiento^{8,18}. La aparición de HII parece ser dependiente de la dosis^{7,19}. De hecho, algunas series, aunque no todas¹⁸, han encontrado una mayor incidencia de HII (25 frente a 3%) en pacientes tratados con dosis altas (10 mg/kg) frente a los tratados con dosis bajas (3 mg/kg)¹⁹.

La presentación clínica de la HII es similar en todos los casos, independientemente del tipo de tumor subyacente³¹. La cefalea es el síntoma clínico más frecuente (~80%), seguido de astenia, náuseas, anorexia e intolerancia al frío. Más de la mitad de los pacientes presentan hiponatremia, con valores de sodio entre 113-134 mEq/l¹⁸. El mecanismo de la hiponatremia parece estar relacionado con la insuficiencia suprarrenal secundaria asociada o no a un síndrome de secreción inadecuada de ADH³³. Como irAE asociados a HII se han descrito preferentemente colitis, ileítis, hepatitis, dermatitis y elevación de las enzimas pancreáticas. La asociación de HII con otras irAE endocrinas es, sin embargo, infrecuente^{11,18,19}.

La HII se asocia a hipopituitarismo parcial o total en prácticamente todos los casos^{11,12,18–20,32}, mientras que la diabetes insípida se desarrolla de forma excepcional²⁵ (tabla 2 y figura 1). También se han descrito casos aislados de HII con función hipofisaria normal¹⁹. El hipopituitarismo suele aparecer hacia las 10-11 semanas después de haber iniciado el tratamiento, generalmente entre el tercer y cuarto ciclo²⁰. El hipotiroidismo central se desarrolla en la mayoría (90-100%) de los pacientes; sin embargo, en ocasiones puede ser difícil distinguirlo del síndrome del enfermo eutiroideo o del efecto de la administración exógena de glucocorticoides¹¹. La coexistencia con insuficiencia suprarrenal y/o alteraciones morfológicas de la hipófisis apoya el diagnóstico. La insuficiencia suprarrenal secundaria se desarrolla en aproximadamente el 75% de los pacientes. En ocasiones se puede manifestar en forma de una crisis suprarrenal aguda con náuseas, vómitos, mareo, hipotensión, deshidratación e hiponatremia⁸. Tanto el hipogonadismo hipogonadotropo como la hipoprolactinemia se presentan en un menor número de pacientes, mientras

Tabla 2

Características clínicas y estudio hormonal y radiológico de las series de pacientes (n > 10) con hipofisitis inducida por ipilimumab publicadas hasta la fecha con datos clínicos, hormonales y morfológicos disponibles

Autor, año	n	Prevalencia, %	Varones, n (%)	Edad en años, media ± DE	Tiempo hasta el diagnóstico (sem)	Tirotropo, n (%)	Corticotropo, n (%)	Gonadotropo, n (%)	Lactotropo, n (%)	Somatotropo, n (%)	Alteraciones RM, n (%)
Faje et al. ¹⁸ , 2014	17	11	15 (88,2)	68,2 ± 2,4	8,4	17 (100)	7 (50)	14 (100)	12 (92,3)	2 (25)	17 (100)
Ryder et al. ¹¹ , 2014	19	8	11 (57,9)	65,3 ± 11,8	12	11 (61,1)	16 (100)	5 (38,5)	ND	ND	9 (75)
Albarel et al. ¹⁹ , 2015	15	11,5	10 (67,7)	55,5 ± 11,2	9,5	13 (86,6)	11 (73,3)	12 (85,7)	3 (33,3)	1 (16,7)	12 (85,7)
Min et al. ³² , 2015	25	13	19 (76)	ND	9	22 (88)	22 (88)	15 (60)	4 (16)	3 (12)	15 (60)
Total	76	10,9	55 (72,4)	61,2 ± 8,5	9,7	63 (83,9)	56 (77,8)	46 (71,0)	19 (47,2)	6 (17,9)	53 (80,2)

DE: desviación estándar; ND: no disponible. Fuente: Ryder et al.¹¹, Faje et al.¹⁸, Albarel et al.¹⁹ y Min et al.³².

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797672>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797672>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)