RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Alteraciones tiroideas en pacientes oncológicos que reciben inmunoterapia: experiencia de un hospital terciario

GARCÍA-BLASCO L[1]*, JIMÉNEZ CM[2], RIESCO MONTES B[3], SOLER GARRIGÓS AM[4], ALFARO-MARTÍNEZ JJ[1], PINÉS CORRALES PJ[1]

[1]Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España.
[2]Servicio Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España.
[3]Servicio Oncología Médica, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España.
[4]Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 26 de enero de 2021
Revisión: Aceptado sin correcciones
Aceptado el 27 de marzo de 2021

Palabras clave:
Inmunoterapia
nivolumab
pembrolizumab
atezolizumab
ipilimumab

R E S U M E N

La inmunoterapia es un nuevo grupo de terapia oncológica que estimula al sistema inmunitario para hacer frente a la enfermedad. Los efectos adversos endocrinos derivados de los agentes inmunoterápicos son muy frecuentes, especialmente a nivel tiroideo. El objetivo de este estudio es analizar las alteraciones tiroideas desarrolladas durante el tratamiento con inmunoterapia en pacientes con tumores sólidos. Diseñamos un estudio retrospectivo. Se recogieron datos de la historia clínica de pacientes con tumores sólidos que recibieron inmunoterapia en seguimiento por el servicio de Oncología Médica de un Hospital terciario desde enero de 2016 hasta enero de 2020. Se analizaron 146 pacientes. Las terapias utilizadas fueron nivolumab en un 61%, pembrolizumab en un 24.6%, atezolizumab en un 11% e ipilimumab en un 3.4%. Se observó alteración tiroidea en 39 pacientes (26.7%) durante el tratamiento, la más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico (48.7%), seguido del hipotiroidismo primario franco (17.9%), tiroiditis silente (28.2%) e hipertiroidismo subclínico en un 5.1% de los pacientes que desarrollan tiroidopatía. De estos, un 61.4% de pacientes requirieron tratamiento, la mayoría levotiroxina. Transcurrieron 14.1 semanas de media desde el inicio de la inmunoterapia hasta la primera alteración tiroidea. Mediante el análisis de regresión logística se mostró que la aparición de alteración tiroidea era más frecuente con nivolumab que con pembrolizumab OR de 4.5 (IC 1.5 – 13.9), p=0.01.La alteraciones tiroideas son frecuentes en los pacientes que reciben inmunoterapia. El tratamiento generalmente es el reemplazo hormonal.

*Autor para correspondencia: lgblasco@sescam.jccm.es

Keywords:
Immune checkpoint inhibitors
nivolumab
pembrolizumab
atezolizumab
ipilimumab

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors are a new oncological therapy that stimulates the immune system to cope with the disease. Endocrine adverse effects derived from immune checkpoint inhibitors are very common, especially at the thyroid gland. The aim of this study is to analyze the thyroid alterations developed during treatment with immune checkpoint inhibitors in patients with solid tumors. It is a retrospective study. Medical history data were collected from patients with solid tumors who received immune checkpoint inhibitors and were being treated by the Medical Oncology department of a tertiary hospital from January 2016 to January 2020. We included 146 patients. The therapies used were nivolumab in 61%, pembrolizumab in 24.6%, atezolizumab in 11% and ipilimumab in 3.4% of the patients. Thyroid alteration was observed in 39 patients (26.7%) during treatment, the most frequent was subclinical hypothyroidism (48.7%), overt hypothyroidism (17.9%), silent thyroiditis (28.2%), and subclinical hyperthyroidism in 5.1% of patients. Of these, 61.4% of patients required treatment, mostly levothyroxine. An average of 14.1 weeks passed from the beginning of the immune checkpoint inhibitors to the first thyroid alteration. Logistic regression analysis showed that the occurrence of thyroid alteration was more frequent with nivolumab than with pembrolizumab OR of 4.5 (CI 1.5 – 13.9), p=0.01. Thyroid disorders are common in patients receiving immune checkpoint inhibitors. The treatment is usually hormone replacement.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia (IT) representa un cambio en el paradigma terapéutico de diversos tumores en los últimos años. Ésta ha sido aprobada en diferentes tumores como melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, renal, vejiga, cabeza y cuello, también en el carcinoma de Merkel, linfoma de Hodgkin y, recientemente, en el cáncer de pulmón microcítico y mama. Las dianas de estas terapias son los llamados puntos de control inmunológico, que son moléculas en la superficie de las células inmunes que intervienen en la regulación de la respuesta inmunológica. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales dirigidos contra ciertas dianas inmunes, como la proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA-4) (ipililumab) y la proteína programada 1 de muerte celular (PD-1) (nivolumab, pembrolizumab) y su ligando (PD-L1) (atezolizumab) que provocan la activación de la célula T y la actividad contra el tumor.

Aunque la inmunoterapia tiene un perfil de seguridad más favorable comparado con la quimioterapia o las terapias dirigidas[1,2], ésta asocia también efectos adversos inmuno-relacionados (irAE) que requieren de especial atención para un diagnóstico precoz y un manejo de forma multidisciplinar. Junto con la piel y el tracto gastrointestinal, el sistema endocrino es uno de los afectados con más frecuencia. Las endocrinopatías han sido objeto de estudio en diferentes metaanálisis[3,4], ensayos clínicos y artículos de revisión[5,6]. Dentro de éstas, las alteraciones tiroideas son las más frecuentes sobre todo en terapias combinadas[7]. Generalmente la toxicidad del sistema endocrino se presenta con síntomas leves, aunque se han descrito casos graves como crisis adrenales, cetoacidosis diabéticas o tormenta tiroidea[4,8]. A diferencia de otros irAE, el reemplazo hormonal mejora rápidamente los síntomas y permite a los pacientes continuar con el tratamiento oncológico. Mientras que las toxicidades a otros niveles requieren con frecuencia interrupción de la terapia inmunomoduladora y precisan tratamiento con glucocorticoides a dosis altas[9].

El objetivo de este estudio fue analizar las alteraciones tiroideas desarrolladas durante el tratamiento con IT (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab) en pacientes con tumores sólidos de un hospital terciario. También se analizaron posibles factores de riesgo para el desarrollo de tiroidopatía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. Se recogieron pacientes consecutivos con tumores sólidos malignos que recibieron IT, pautada por el servicio de

Oncología Médica del Hospital General Universitario de Albacete desde enero de 2016 hasta enero de 2020. Se revisó la historia clínica recogiendo datos demográficos (sexo, edad), comorbilidad previa (hábito tabáquico, alteración tiroidea previa), información relacionada con el tumor (fecha de diagnóstico, origen, anatomía patológica) y el tratamiento recibido (origen, fármaco utilizado, número de ciclos recibidos, tiempo de tratamiento), función tiroidea con hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L), anticuerpos antiperoxidasa (Ac-TPO) y antitiroglogulina (Ac-Tg) antes de iniciar el tratamiento, primera determinación de TSH tras el inicio de la IT y la alteración tiroidea en caso de que la hubiera. Se recogió el diagnóstico de la tiroidopatía y el tratamiento para ésta, en caso de que lo precisara. Por último, si esta endocrinopatía ocasionó retraso en algún ciclo de tratamiento y el estado actual del paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital. El seguimiento de la función tiroidea se realizó según práctica habitual por el servicio de Oncología Médica y, en algunos casos, los pacientes fueron remitidos al servicio de Endocrinología y Nutrición.

Las determinaciones analíticas se realizaron mediante inmunoensayo con el analizador Cobas e 801 (Roche). Se definió la alteración tiroidea inmunomediada en aquellos pacientes que antes del inicio del fármaco tenían normofunción tiroidea y que desarrollaron disfunción durante el tratamiento con IT. Se consideró alteración tiroidea como hipotiroidismo subclínico (TSH >4.3 µU/ml y T4L normal), hipotiroidismo primario franco (TSH >4.3 µU/ml y T4L <0.8 ng/dl), hipertiroidismo primario (TSH <0.27 µU/ml y T4L≥1.9 ng/dl) y tiroiditis silente (se detectó fase de hipertiroidismo con TSH suprimida y T4L normal o alta, seguida de una fase de hipotiroidismo).

Los resultados de las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar y como mediana y rango intercuartílico (RI) para aquellas con valores atípicos. Las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes y la comparación entre éstas fue realizada con el test Chi cuadrado, y regresión logística en el caso de la comparación entre fármacos. Se realizó un análisis de supervivencia mediante el test de rangos logarítmicos y, adicionalmente, se analizó el riesgo de desarrollar tiroidopatía en un momento dado utilizando como comparador el fármaco que menos incidencia de tiroidopatía presentó. Se consideró diferencia estadísticamente significa si $p<0.05$. Para el análisis estadístico se usó el lenguaje informático R versión 4.0.2 a través del entorno de programación Rstudio. La regresión logística se llevó a cabo mediante la función glm, el análisis de supervivencia mediante las funciones Surv y survfit y la regresión de Cox mediante la función coxph.

RESULTADOS

La muestra del estudio estaba formada por un total de 146 pacientes (26.7% mujeres y 73.3% hombres) con una edad media de 60.7 ± 12.2 años. El origen más frecuente fue el pulmón 55.5%, seguido de la piel 16.4%, urotelial 11%, renal 6.8% y cabeza-cuello 4.8%. El 5.6% restante fueron tumores primarios de timo, mama, endometrio, hígado y uno desconocido. Con relación al hábito tabáquico había un 24.7% de fumadores activos, un 48.6% de exfumadores y un 17.8% de nunca fumadores. El 13% de los casos (19 pacientes) tenían diagnóstico previo de hipotiroidismo al inicio de la IT de los cuales la mayoría (16 pacientes) estaba en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En un 32% de los casos no se disponía de función tiroidea previa al inicio de la IT. De los 146 pacientes, un 61% se trató con nivolumab, un 24.6% con pembrolizumab, un 11% atezolizumab y un 3.4% ipilimumab. Recibieron una media de 16.6 ± 6.8 ciclos y una mediana de 6 ciclos de tratamiento inmunoterápico (RI de 3 a 12 ciclos). La media de duración de la terapia inmunomoduladora fue de 137.7 ± 144.2 días, con una mediana de 92 días (RI de 36 a 168 días). El 26.7% (39 pacientes) desarrollaron alguna alteración de la función tiroidea durante el tratamiento inmunoterápico (Tabla I). De media transcurrieron 14.15 ± 13.4 semanas y se habían administrado una media de 5.9 ± 5.2 ciclos desde el inicio de la terapia inmunomoduladora hasta la primera alteración tiroidea.

De los 39 pacientes con alteraciones de la función tiroidea en el contexto del tratamiento inmunoterápico, 48.7% presentaron hipotiroidismo subclínico (19 pacientes), 17.9% (7 pacientes) presentaron hipotiroidismo primario franco, 28.2% (11 pacientes) tiroiditis silentes y 5.1% (2 pacientes) desarrollaron hipertiroidismo subclínico. De los 39 pacientes que desarrollaron tiroideopatía, un 61.5% (24 pacientes) precisó de algún tipo de tratamiento para la misma: levotiroxina en 22 pacientes y metimazol temporalmente en 2 de ellos. Sólo en 2 pacientes, el desarrollo de la endocrinopatía supuso un retraso en la administración de la inmunoterapia. Sólo un tercio de los pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea tenían solicitada autoinmunidad tiroidea en analítica de control.

Dentro de las causas de suspensión de la inmunoterapia, la más frecuente fue la falta de respuesta (51.4%), seguida del desarrollo de complicaciones no relacionadas con la IT (14.4%), la aparición de toxicidad inaceptable (13% de los casos) y exitus (8.22%). Ninguno de los casos recogidos precisó suspender la IT como consecuencia de toxicidad endocrina inmunorelacionada grave. De los 146 pacientes, 15 continuaban el tratamiento inmunoterápico y 107 pacientes (73.3%) eran exitus a fecha de la recogida de los datos.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de la alteración tiroidea y el origen del tumor ($p=0.41$), el sexo del paciente ($p=0.28$), el hábito tabáquico ($p=0.34$), la edad ($p=0.3$), ni la situación de vida del paciente ($p=0.13$).

Un 12,5% de los pacientes tratados con atezolizumab de los pacientes tratados con atezolizumab, un 20% de los tratados con ipilimumab, un 36% de los tratados con nivolumab y un 11.1% de los tratados con pembrolizumab desarrollaron tiroidopatía a lo largo del seguimiento, encontrándose en el análisis de regresión logística que la aparición de alteración tiroidea era más frecuente con nivolumab que con pembrolizumab, con un odds ratio 4.5, intervalo de confianza (1.5 – 13.9), $p=0.01$.

Tabla I. Descripción de pacientes que desarrollan disfunción tiroidea. Tiempo trascurrido** hasta el desarrollo de tiroidopatía (semanas).

Paciente	Inmunoterapia	Edad (años)	Origen	Sexo	Endocrinopatía	Tiempo trascurrido*	Nº Ciclos recibidos
#1	Nivolumab	64	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	22	11
#2	Nivolumab	51	Urotelial	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	2	1
#3	Nivolumab	60	Cabeza y cuello	Hombre	Hipotiroidismo primario franco	20	9
#4	Nivolumab	68	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	8	1
#5	Nivolumab	17	Piel	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	21	2
#6	Nivolumab	47	Piel	Mujer	Tiroiditis silente	8	4
#7	Nivolumab	61	Pulmón	Hombre	Tiroiditis silente	5	3
#8	Nivolumab	41	Pulmón	Mujer	Hipotiroidismo subclínico	4	2
#9	Nivolumab	74	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	32	15
#10	Nivolumab	66	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo primario franco	14	9
#11	Nivolumab	60	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	10	5
#12	Nivolumab	74	Pulmón	Mujer	Hipotiroidismo subclínico	2	1
#13	Nivolumab	59	Pulmón	Hombre	Hipertiroidismo subclínico	14	6
#14	Nivolumab	51	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	71	22
#15	Nivolumab	48	Urotelial	Mujer	Tiroiditis silente	5	2
#16	Nivolumab	72	Pulmón	Hombre	Hipertiroidismo subclínico	10	5
#17	Nivolumab	69	Cabeza y cuello	Mujer	Hipotiroidismo subclínico	40	19
#18	Nivolumab	50	Cabeza y cuello	Hombre	Tiroiditis silente	10	5
#19	Nivolumab	67	Urotelial	Hombre	Tiroiditis silente	6	3
#20	Nivolumab	67	Pulmón	Mujer	Hipotiroidismo subclínico	20	10
#21	Nivolumab	66	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	16	10
#22	Nivolumab	47	Urotelial	Mujer	Tiroiditis silente	4	2
#23	Nivolumab	57	Pulmón	Mujer	Hipotiroidismo subclínico	2	1
#24	Nivolumab	75	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo primario franco	22	11
#25	Nivolumab	67	Pulmón	Mujer	Hipotiroidismo primario franco	8	4
#26	Nivolumab	62	Urotelial	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	12	6
#27	Nivolumab	65	Hígado	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	2	1
#28	Nivolumab	69	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	4	2
#29	Nivolumab	53	Piel	Mujer	Tiroiditis silente	2	1
#30	Nivolumab	54	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	2	1
#31	Nivolumab	73	Urotelial	Hombre	Tiroiditis silente	6	3
#32	Nivolumab	40	Piel	Mujer	Hipotiroidismo subclínico	25	13
#33	Pembrolizumab	75	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo primario franco	18	6
#34	Pembrolizumab	39	Piel	Hombre	Hipotiroidismo primario franco	9	3
#35	Pembrolizumab	77	Piel	Mujer	Tiroiditis silente	5	2
#36	Pembrolizumab	55	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo primario franco	24	8
#37	Atezolizumab	45	Pulmón	Hombre	Hipotiroidismo subclínico	25	8
#38	Atezolizumab	54	Urotelial	Hombre	Tiroiditis silente	9	3
#39	Ipilimumab	47	Piel	Mujer	Tiroiditis silente	19	10

En el análisis de supervivencia se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de tiroidopatía entre los distintos fármacos (figura 1).

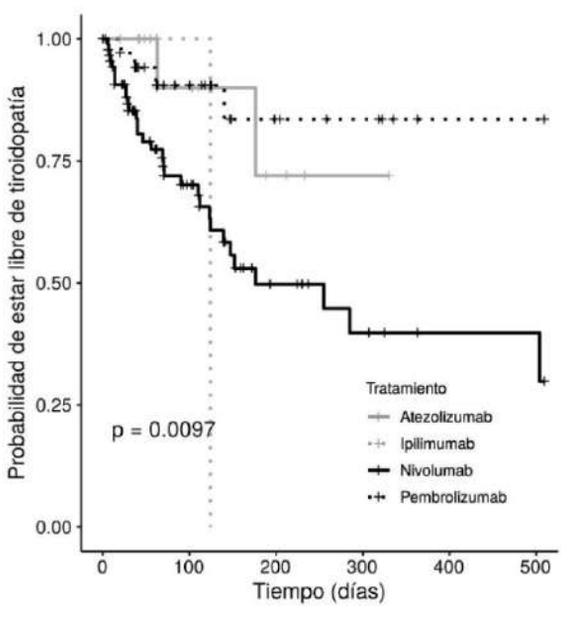
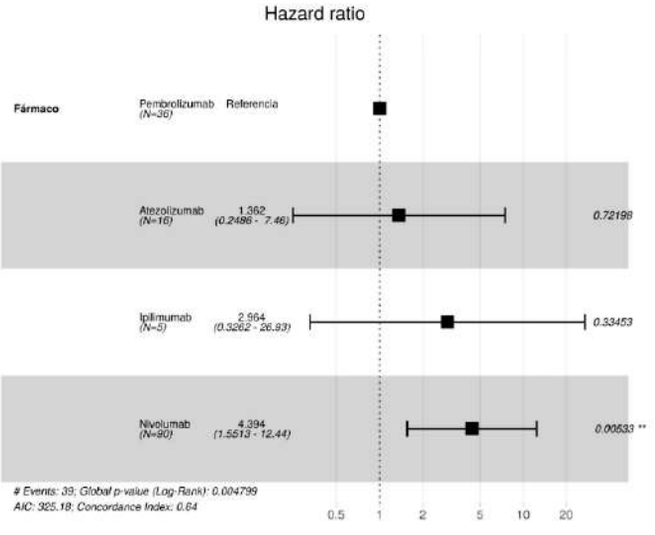


Figura 1. Análisis de supervivencia (curva de Kaplan-Meier) de las cuatro terapias.

Mediante la regresión de Cox se observó que con nivolumab era más probable que aparecieran alteraciones tiroideas en un momento dado que con pembrolizumab con un hazard ratio de 4.4, intervalo de confianza (1.6-12.4), p=0.005 (figura 2).

Figura 2. Regresión de Cox: Riesgo relativo de desarrollar tiroidopatía en un momento dado en comparación con pembrolizumab



DISCUSIÓN

Son varias las alteraciones descritas del sistema endocrino relacionadas con la IT como la hipofisitis, adrenalitis, diabetes mellitus y otras, menos frecuentes, como el hipoparatiroidismo primario o el síndrome poliglandular autoinmune. La glándula tiroidea es la más afectada por los irAE relacionados con la IT dentro del sistema endocrino[10]. La incidencia de disfunción tiroidea depende del anticuerpo monoclonal usado y si se usa en monoterapia o en combinación.

Según la revisión sistemática y metaanálisis de J. De Filette y col, con 101 estudios analizados y un total de 19922 pacientes, la terapia anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) se asocia a un mayor porcentaje de disfunción tiroidea en comparación con otras terapias inmunomoduladoras, sobre todo hipotiroidismo primario (nivolumab, 8.0%; IC 95% 6.4 a 9.8; pembrolizumab, 8.5%; IC 95% 7.5 a 9.7; PD-L1, 5.5%; IC 95% 4.4 a 6.8; ipilimumab, 3.8%; IC 95% 26 a 5.5). La terapia anti-CTLA-4 (ipilimumab) en cambio se asocia a más hipofisitis que el resto de terapias inmunoterápicas (5.6% ipilimumab vs 0.5% nivolumab vs 1.1% pembrolizumab)[3]. Los resultados de nuestro estudio son similares a los descritos en la literatura, la disfunción tiroidea más frecuente es el hipotiroidismo seguido de la tirotoxicosis. Según la literatura, la incidencia de hipotiroidismo es más baja con Anti-CTLA-4 (2.5 - 5.2%) que con anti-PD-1 o anti-PDL-1 (3.9 - 8.5%), mientras que las terapias de combinación se asocian con mayores tasas de hipotiroidismo (10.2 - 16.4%). En nuestro estudio no hubo ningún caso tratado con doble terapia.

De igual modo, la incidencia de tirotoxicosis se ha relacionado con el anticuerpo monoclonal utilizado, siendo más frecuente en combinación (8 - 11.1%), seguido de anti-PD-1/anti-PD-L1 (0.6 - 3.7%) y la más baja para ipilimumab (0.2 – 1.7%)[3,11,12]. En nuestro estudio, no se diagnosticó ningún caso de enfermedad de Graves-Basedow, que es una causa infrecuente de hipertiroidismo relacionado con IT[13]. La mayoría de las complicaciones tiroideas que se han publicado son clasificadas como leves o moderadas. Las alteraciones graves son infrecuentes, pero se han descrito casos de tormenta tiroidea[8]. En nuestro estudio, en ningún caso se suspendió la IT por irAE.

El mecanismo por el que se produce la alteración tiroidea no está completamente aclarado. Aunque los datos que relacionan la autoinmunidad tiroidea con el desarrollo de tiroideopatía son inconsistentes[14], parece que los niveles basales elevados de Ac-TPO y AC-Tg pueden ser un factor de riesgo de disfunción tiroidea relacionada con IT. Maekura y col. estudiaron la utilidad de los niveles basales de Ac-TPO y Ac-Tg para predecir el desarrollo de hipotiroidismo inducido por nivolumab. Se midieron los niveles basales de Ac-TPO y Ac-Tg en 53 pacientes tratados con nivolumab para cáncer de pulmón no microcítico. De 9 pacientes que tenían Ac-TPO positivos al inicio del estudio, el 44% desarrolló hipotiroidismo relacionado con IT; de 44 pacientes que tenían Ac-TPO negativos al inicio del estudio, sólo uno de ellos desarrolló hipotiroidismo inmuno-relacionado. Para Ac-Tg, de 9 pacientes que eran positivos al inicio del estudio, el 56% desarrolló hipotiroidismo relacionado con IT y de 44 pacientes que tenían Ac-Tg negativos al inicio del estudio, ninguno desarrolló hipotiroidismo[15]. Se necesitan más estudios para confirmar este hallazgo, dado que en nuestro estudio muy pocos pacientes tenían solicitada autoinmunidad.

La evaluación histológica de tiroiditis autoinmunes muestra infiltración linfocítica por células B y T citotóxicas. El PD-1 es expresado por linfocitos B, T y células NK; al inhibir el PD-1 provoca proliferación de estas células y más frecuentemente tiroideopatía que los anti-CTLA-4 que sólo inducen proliferación de linfocitos T[9].

Como se ha comentado anteriormente, el tipo de fármaco usado se ha relacionado fuertemente con el desarrollo de tiroideopatía. En nuestra serie se observó que nivolumab producía más disfunción tiroidea en comparación con pembrolizumab, aunque también representaba el grupo más numeroso (61%). Se han descrito otros factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea, como la presencia de autoinmunidad tiroidea o el aumento en la captación tiroidea en PET-FDG18 antes del tratamiento con IT[15,16,17,18]. Las alteraciones tiroideas también se han descrito más frecuentemente en mujeres y pacientes jóvenes que en la población general[19] aunque dicho hallazgo no se ha puesto de manifiesto en nuestro estudio.

La aparición de la disfunción tiroidea en pacientes que reciben anti-PD-1 se ha descrito entre 3 semanas tras el inicio de la IT hasta los 10 meses siguientes, con una media de tiempo de inicio de aproximadamente 6-9 semanas[20], en nuestra serie fue discretamente mayor, con 14 semanas de media.

De acuerdo con los estudios realizados hasta el momento, las

guías más recientes de oncología recomiendan la monitorización de rutina de la función tiroidea antes de cada dosis para todos los pacientes tratados con IT[21]. Para aquellos que desarrollan tirotoxicosis, se recomienda una estrecha monitorización cada 2-3 semanas[22]. A diferencia de los irAE a otros niveles, el tratamiento de la alteración tiroidea no suele precisar glucocorticoides a dosis altas. A veces, sólo precisa vigilancia estrecha. Los tratamientos más frecuentemente utilizados son levotiroxina o beta-bloqueantes. El empleo de fármacos antitiroideos, tiroidectomía o el yodo radiactivo son menos frecuentes en estos pacientes[22].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, a parte de las propias de ser retrospectivo y no tener grupo control. No disponemos de autoinmunidad tiroidea en la mayoría de los casos, ni pruebas de imagen en los casos de hipertiroidismo subclínico. Por último, el grupo de pacientes con anti-CTLA-4 representa una minoría (3.4%). El tamaño de nuestra serie es una de las fortalezas del estudio.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que las alteraciones tiroideas son frecuentes en pacientes que reciben agentes inmunoterápicos, siendo la más común el hipotiroidismo sea subclínico o franco. Aunque generalmente cursa con cuadros leves y no precisa suspender el tratamiento con IT, es importante establecer protocolos específicos para detectar disfunciones tiroideas e iniciar el tratamiento de la tiroideopatía precozmente si fuera preciso. La disfunción tiroidea es más frecuente en terapia combinada y en caso de monoterapia se produce con más frecuencia con anti-PD1/anti-PDL1.

BIBLIOGRAFIA

1. **Weber JS, Kähler KC, Hauschild A.** Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol. 2012; 30:2691-7.
2. **Chen TW, Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR.** A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol. 2014; 32:5 Suppl: Abstract 3057.
3. **De Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B.** A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. Horm Metab Res. 2019; 51:145-56.
4. **Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM.** Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4:173-82.
5. **Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO.** Endocrine side effects of cancer immunotherapy. Endocr Relat Cancer. 2017; 24:331-47.
6. **Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L.** Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. Endocr Rev. 2019; 40:17-65.
7. **Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P.** Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. J Endocrinol Invest. 2018; 41:625-38.
8. **Yu C, Chopra IJ, Ha E.** A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2015:140092. Doi: 10.1530/EDM-14-0092.
9. **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.
10. **Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I.** Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review. Endocr Connect. 2020; 9:R207-28.
11. **Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, Korenstein D.** Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018; 360:k793.
12. **Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW et al.** Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2017; 8:730.
13. **Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al.** Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. Clin Diab Endocrinol. 2019; 5:1.
14. **Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, Albert L, Berges I, Luchtenberg F et al.** Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors. J Endocrinol Invest. 2019; 42:1443-50.
15. **Maekura T, Naito M, Tahara M, Ikegami N, Kimura Y, Sonobe S et al.** Predictive Factors of Nivolumab-induced Hypothyroidism in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. In Vivo. 2017; 31:1035-9.
16. **Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S et al.** Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:2770-80.
17. **Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, Sakamori Y, Kim YH et al.** Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. PloS One. 2019; 14:e0216954.
18. **Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H et al.** Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. Cancer Sci. 2018; 109:3583-90.
19. **Campredon P, Mouly C, Lusque A, Bigay-Game L, Bousquet E, Mazières J et al.** Incidence of thyroid dysfunctions during treatment with nivolumab for non-small cell lung cancer: Retrospective study of 105 patients. Presse Med. 2019; 48:e199-207.
20. **Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Buchbinder EI,**

Haq R et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy. Cancer Immunol Res. 2017; 5:1133-40.

21. **Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et al.** Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2018; 36:1714-68.
22. **Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiezdzinska J, Madan RA, Nieman LK, Gulley JL.** Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. Oncologist. 2020; 25:290-300. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0470.