



I Reunión de manejo de los efectos secundarios inmunomediados
Córdoba, 13 de noviembre de 2019

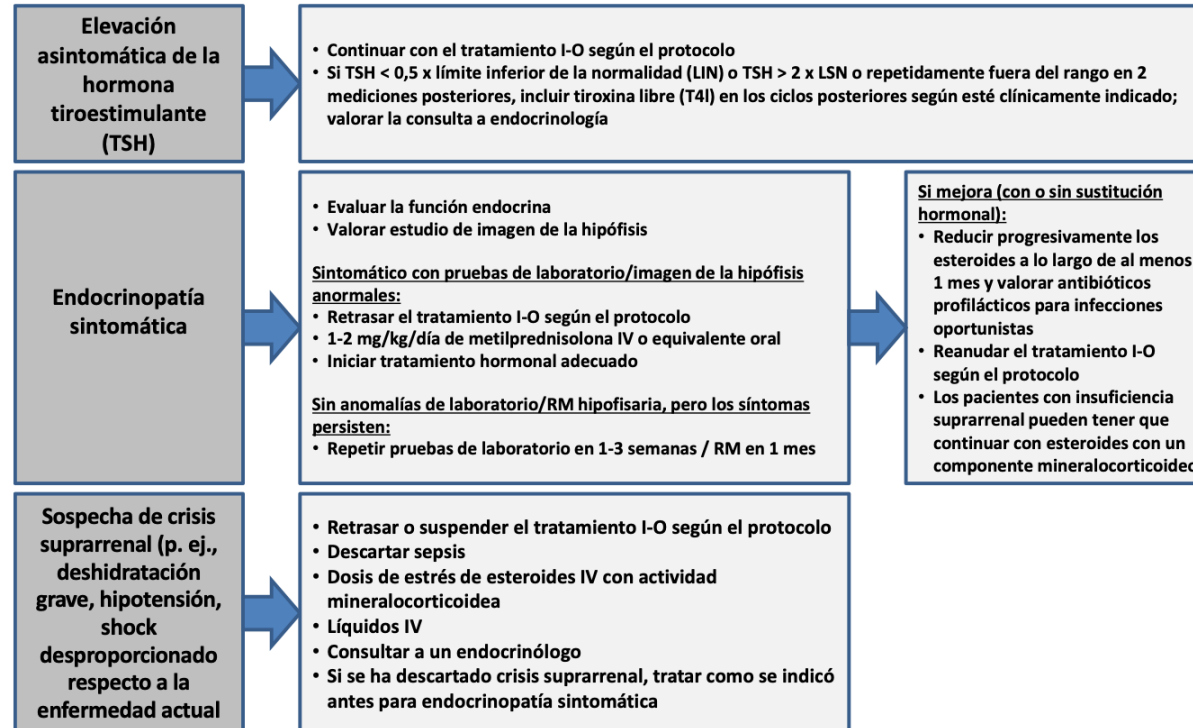
Salón de usos múltiples del Edificio IMIBIC, Hospital Universitario Reina Sofía.
- Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba -

Caso Clínico II: Endocrinopatías

Dr. Alberto Moreno

Algoritmo de manejo de las endocrinopatías

Descartar causas no inflamatorias. Si la causa no es inflamatoria, tratar en consecuencia y continuar el tratamiento immuno-oncológico. Valorar la posibilidad de pruebas del campo visual, consulta con endocrinólogo y pruebas de imagen



6-20%

Los pacientes con esteroides IV pueden cambiar a una dosis equivalente de corticosteroides orales (p. ej. prednisona) al comienzo de la reducción progresiva o antes, una vez que se observe mejoría clínica sostenida. Debe tenerse en cuenta la menor biodisponibilidad de los corticosteroides orales al cambiar a la dosis equivalente de corticosteroides orales.

Caso clínico

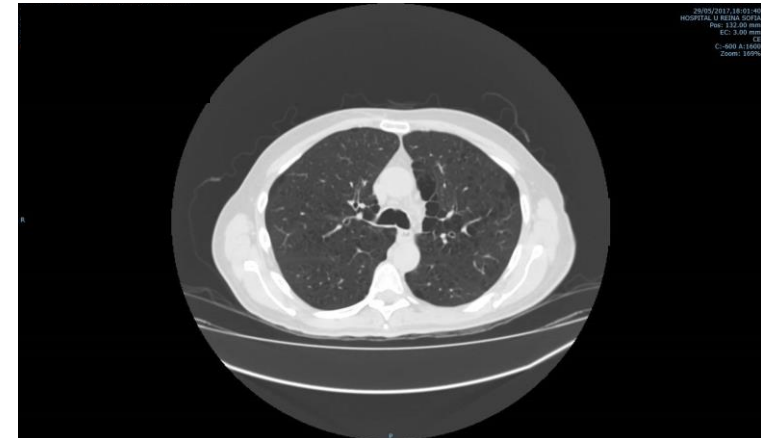
AF: Hermana hipotiroidismo

AP: No alergias.

EPOC

Fumador activo

Esquizofrenia paranoide en tratamiento



DISFONÍA

Córdoba, 13 de noviembre de 2019

10/2017

Parálisis recurrencial

TAC/PET-TAC 11/2017:

Masa mediastínica izquierda en contacto con cayado Ao

Biopsia: infiltración por carcinoma pobremente diferenciado

IHQ: CK7+, TTF1+, p40-, PDL-1 desconocido

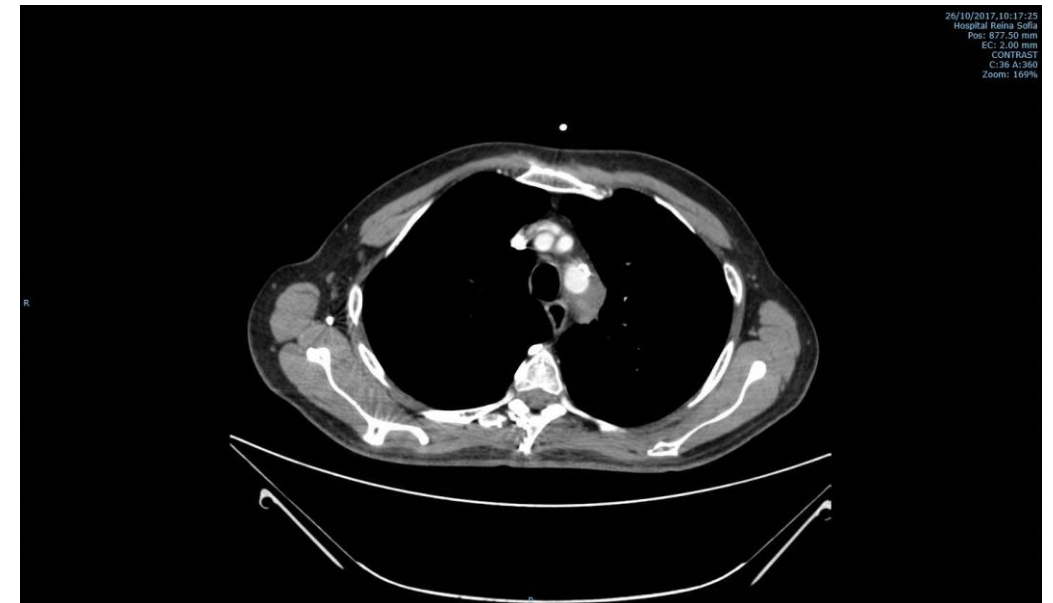
JC: **Carcinoma pulmonar no microcítico**

EIII: T4N0M0

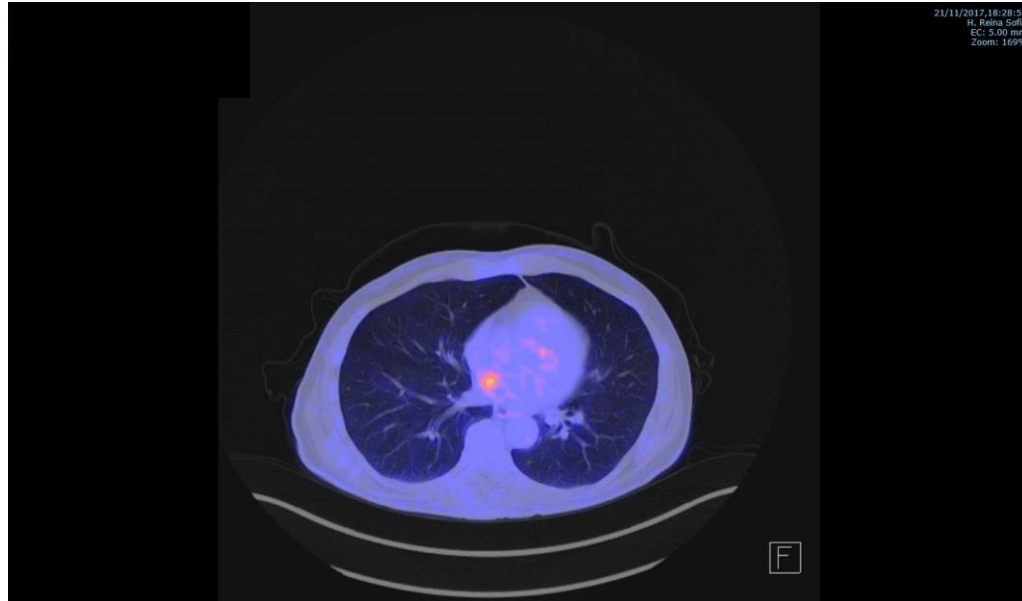
Plan:

No operable

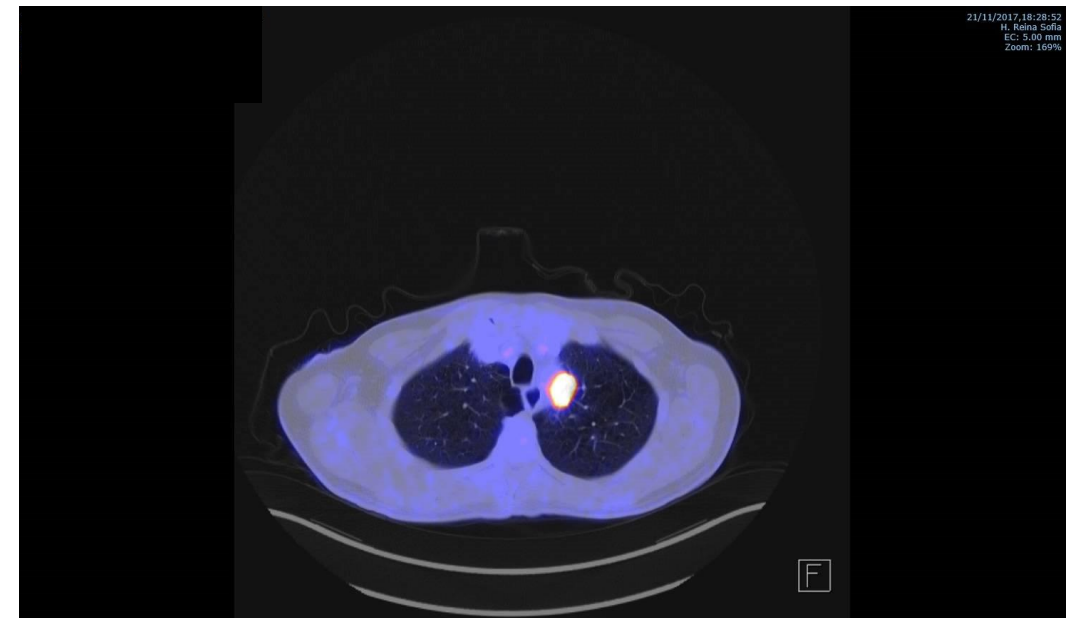
Quimioterapia CDDP/VNB + Radioterapia



Córdoba, 13 de noviembre de 2019



Diagnostico



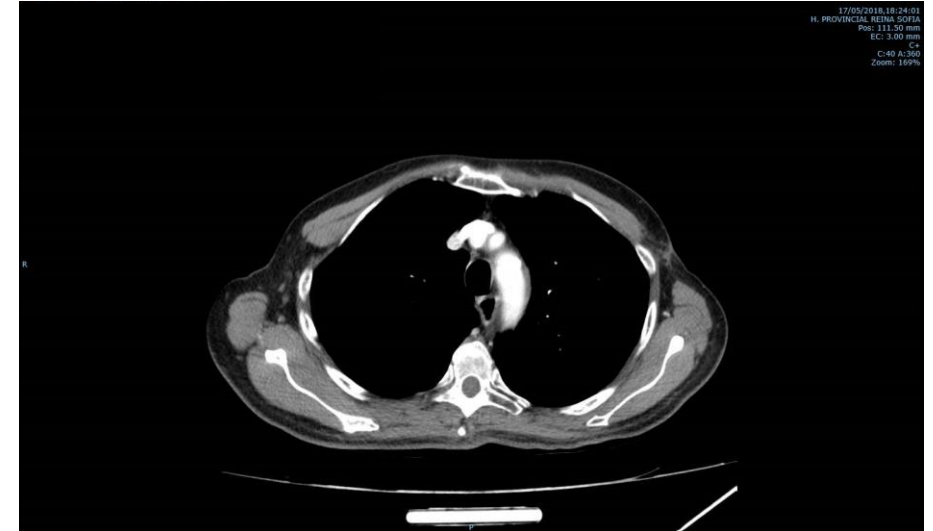
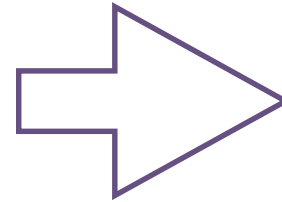
Córdoba 13 de noviembre de 2019

Completa 4 ciclos de QT (concomitante solo los dos últimos)

RT 61 Gy tumor y márgenes

Fin 4/2018

Valoración respuesta: **RP** 5/2018



Serología vírica negativa

TSH normal

Hematimetría/Bioquímica hepatorenal normal/LDH normal

Plan: Durvalumab continuación (uso expandido) 6/2018

9/2018

Asintomático.

TAC: **EE** mediastínica, nódulo adrenal izqdo < 1 cm

TSH: 0,02 mUI

T4L: 1,8 ng

Plan:

Mantiene dosis Durva (6^a)

IC a Endocrino, solicitamos Ac antitiroideos (Anti-tiroglobulinas, peroxidasa, recept TSH), cortisol

JC: Sospecha de Hipertiroidismo (Tiroiditis autoinmune secundaria IT)

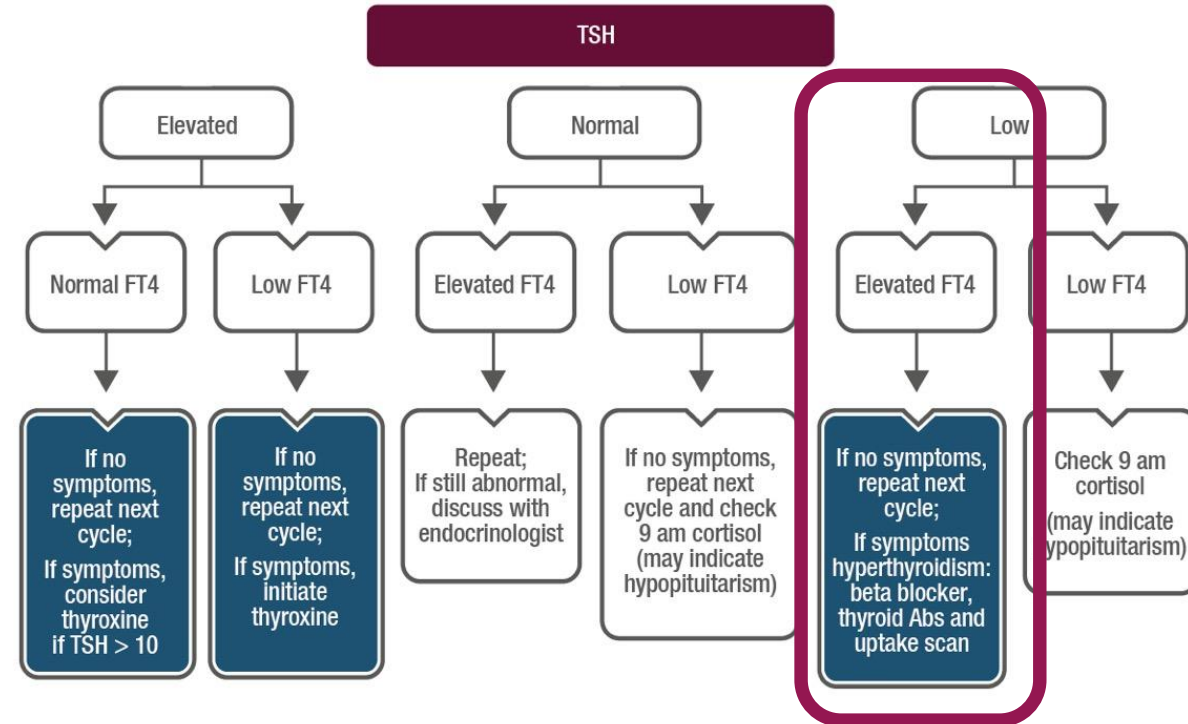
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Immune related toxicities - endocrinopathies

ICPi monitoring and management: Thyroid function (cont'd)

Withhold ICPi if patient is unwell with symptomatic hyperthyroidism

Subclinical hyperthyroidism (low TSH, normal FT4) often precedes overt hypothyroidism



9/2018

Asintomático, leve nerviosismo.

TSH: 0,04 mUI

T4L(tiroxina): 1,9 nmol/L

Pautada dosis Durva (7^a)

Pendiente de Endocrino

Plan: Inicio carbimazol

JC: **Hipertiroidismo (Tiroiditis autoinmune secundaria IT)**

10/2018

Asintomático.

TSH: 1,84 mUI

T4L(tiroxina): 1,01 nmol/L

Anti TPO negativos

Cortisol 17 ng

Dosis Durva (9^a)

Endocrino: confirma Tiroiditis Inmunorrelacionada, actualmente eutiroideo, dando de alta.

Plan: Suspende carbimazol, continúa durvalumab

JC: Hipertiroidismo (Tiroiditis autoinmune secundaria IT), eutiroideo tras antitiroideos.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Immune related toxicities - endocrinopathies

ICPi monitoring and management:
Thyroid function

Baseline Endocrine Panel:
TSH, FT4, T3* TFTs

Baseline abnormal values do not preclude treatment; discuss with endocrinologist if uncertain
*when indicated

Monitoring during treatment:

Anti-CTLA-4 (including combination with anti-PD-1)

- TFTs every cycle
 - TFTs 4-6 weeks after cycle 4 (i.e. with restaging CT)
- Late endocrine dysfunction can occur

Anti-PD-1/Anti-PD-L1

- TFTs every cycle for first 3 months, every second cycle thereafter (in case of 2-weekly schedule)
- Cortisol as indicated by symptoms/falling TSH

A falling TSH across two measurements with normal or lowered T4 may also suggest pituitary dysfunction and weekly cortisol measurements should be performed

If TSH is abnormal, refer to algorithm below. Iodine from CT scans may impact TFTs

Hypothyroidism: Low FT4 with elevated TSH or TSH > 10 with normal FT4

Treatment: Thyroxine 0.5–1.5 µg/kg (start low in elderly, if cardiac history)

Continue ICPI

Thyrotoxicosis (DDx thyroiditis, Grave's disease):

Investigations: Anti-TSH receptor Ab, anti-TPO Ab, nuclear medicine thyroid uptake scan

Treatment: Propranolol or atenolol for symptoms; consider carbimazole if anti-TSH receptor Ab-positive

Painful thyroiditis – consider prednisolone 0.5 mg/kg and taper

If unwell, withhold ICPI and consider restarting when symptoms controlled

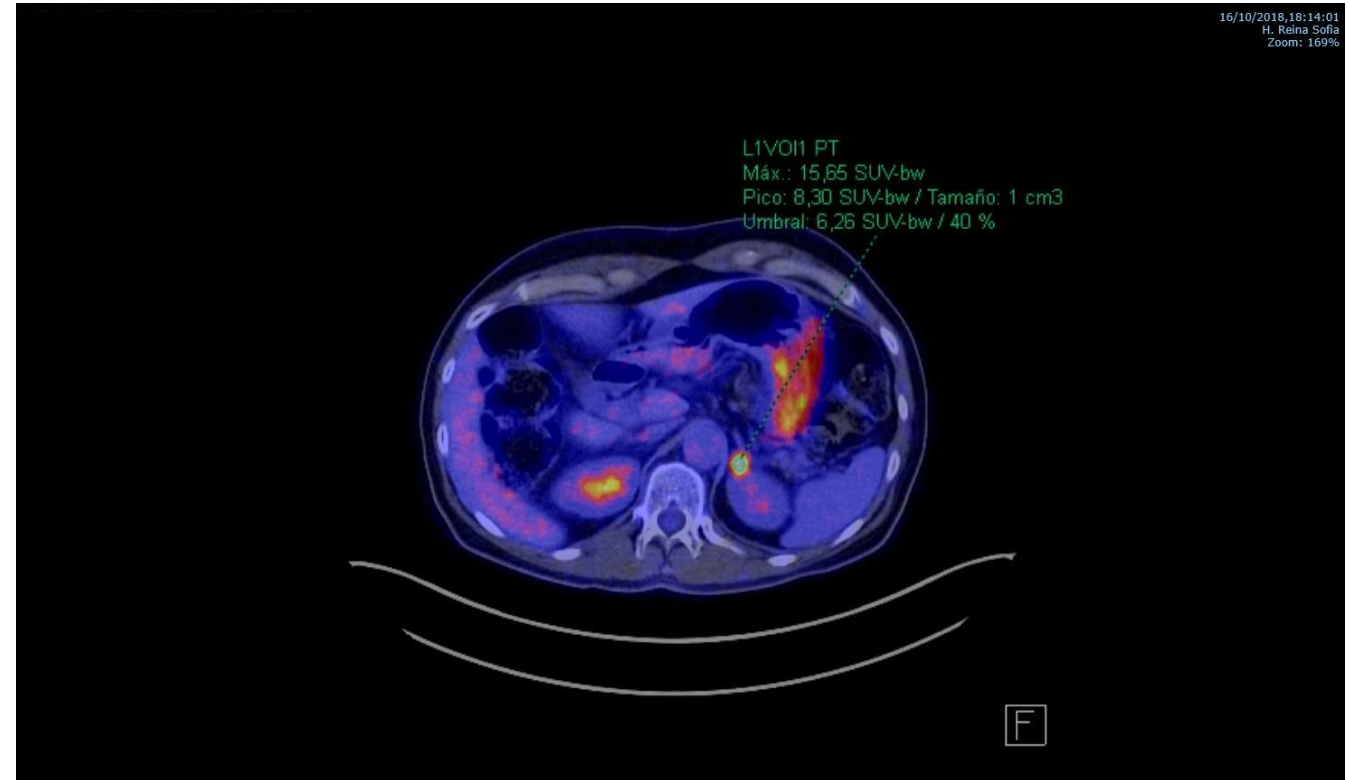
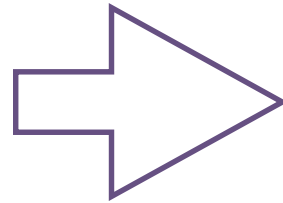
11/2018

Molestias lumbares.

TSH: normal

Hiperglucemia

PET: progresión adrenal izquierda;
respuesta pulmonar



Plan: SBRT? vs taxanos

3/2019

Ganancia peso, mialgias/artralgias G1, astenia G2, sensación disártrica y somnolencia.

Empeoramiento psíquico.

Dolor retroperitoneal izqdo

Cortisol normal, TSH normal

Anemia G1

TAC: impactaciones mucosas en bronquios LLII, con infiltrados parenquimatosos mal definidos (infecciosos?) y aumento <25% nódulo adrenal izqdo. **PGR?**

Plan:

Se suspende taxol

Se plantea SBRT

Se tratan el proceso IPA y el brote esquizoide.

Solicito control análisis.

5/2019

Completada RT(SBRT)

Ganancia peso, edematización cara-cuello, debilidad mmii.

Ocupación nasal y boca séptica con gingivitis, tras fin de RT.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

TOXICIDAD TAXOL?

INSUFICIENCIA ADRENAL PRECIPITADA TRAS RT E IPA?

INSUFICIENCIA ADRENAL INMUNO-RELACIONADA TARDÍA?

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO?

Pautar esteroides??

5/2019

Ganancia peso, edematización cara-cuello, debilidad mmii

Ocupación nasal y boca séptica con gingivitis, tras fin de RT.

Cortisol normal, ACTH normal, aldosterona normal

FSH/LH y testosterona normales

Bioquímica renal e iones normales

Hemograma normal

TSH 110 mUI,

T4L 0,16 nmol/L

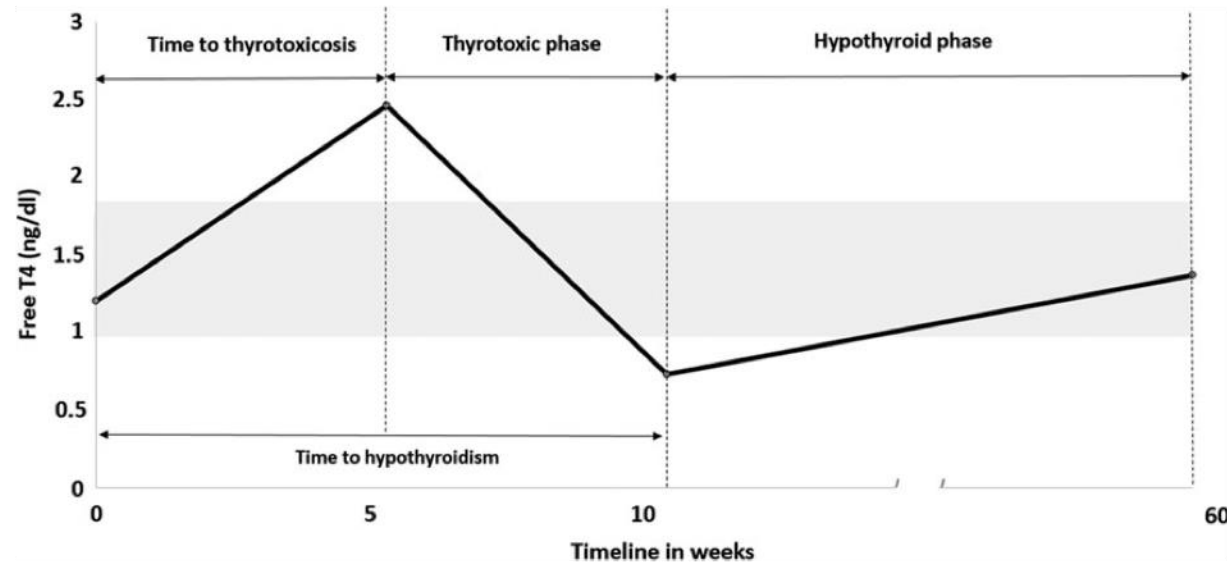
Plan: Inicia eutirox 50 mcgr, IC a Endocrino y cita de control

JC: **Hipotiroidismo secundario tras tirotoxicosis/tiroiditis Imr.**

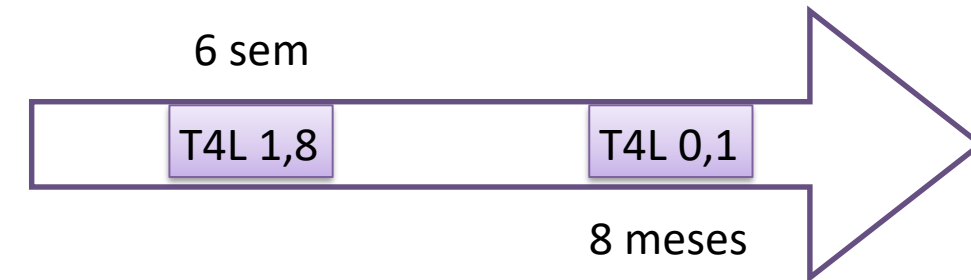
TABLE 3. TIMELINE OF THYROIDITIS DEPENDING ON INDIVIDUAL DRUG REGIMEN

Timeline (weeks)	Pembrolizumab (n=9)	Nivolumab (n=14)	Ipilimumab + nivolumab (n=17)	p
Time to thyrotoxicosis	5 [3.15–6.84]	6 [3.58–8.41]	2 [1.19–2.8]	0.423
Thyrotoxicosis phase	5 [3.61–6.38]	10 [8.18–11.81]	6 [4.07–7.92]	0.05
Time to hypothyroidism	10 [8.61–11.38]	17 [8.82–25.18]	10 [8.11–11.90]	0.09

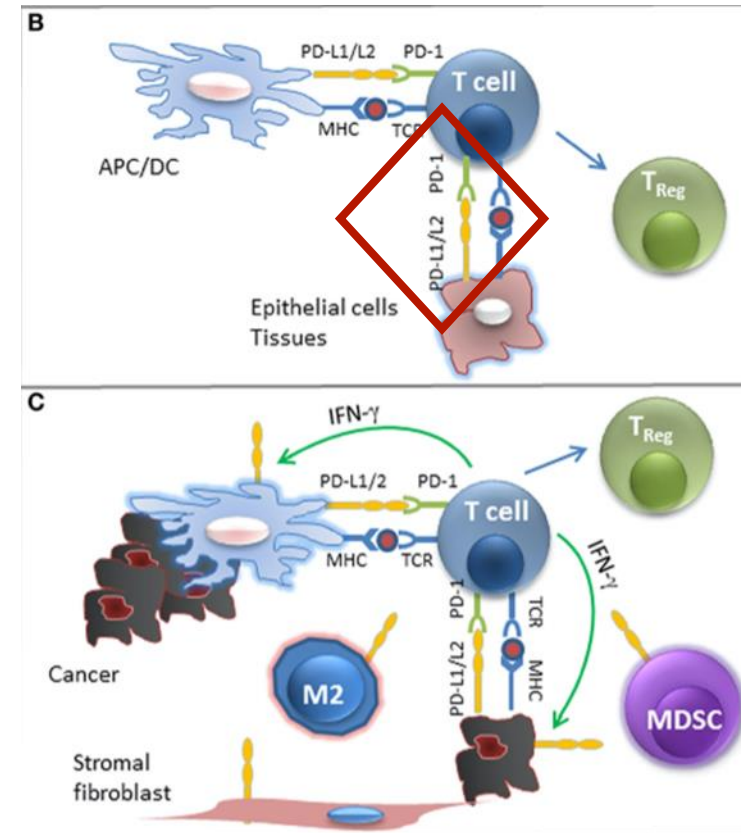
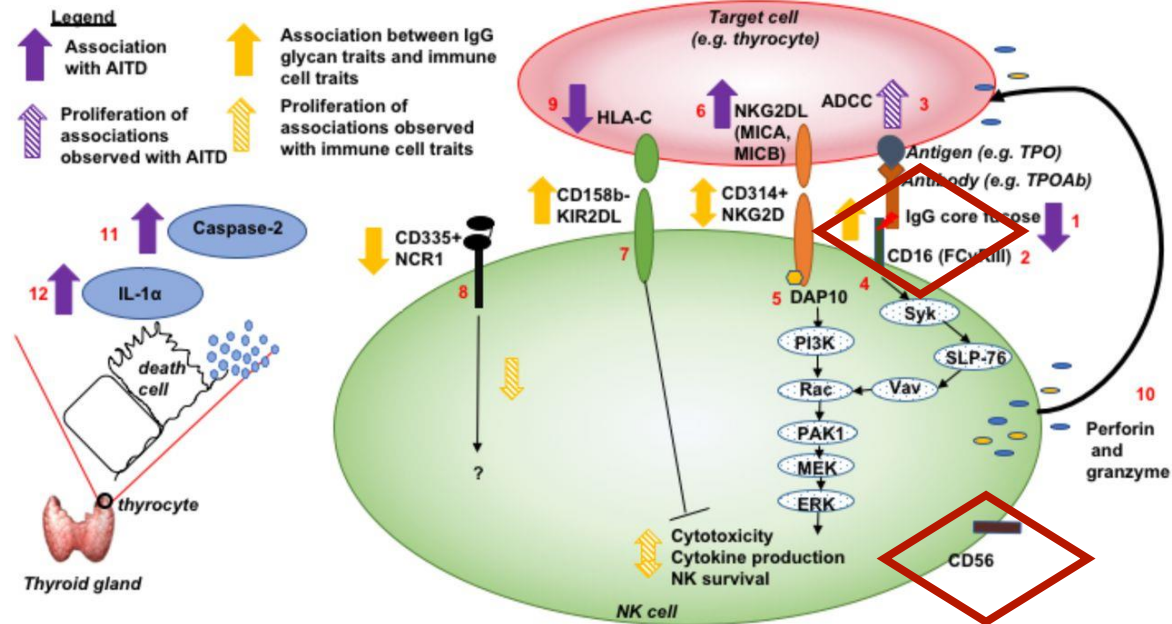
Data shown are median [confidence interval].



10-20% quedan hipotiroideos



Fisiopatología de ImEA tiroideo?



10/2019

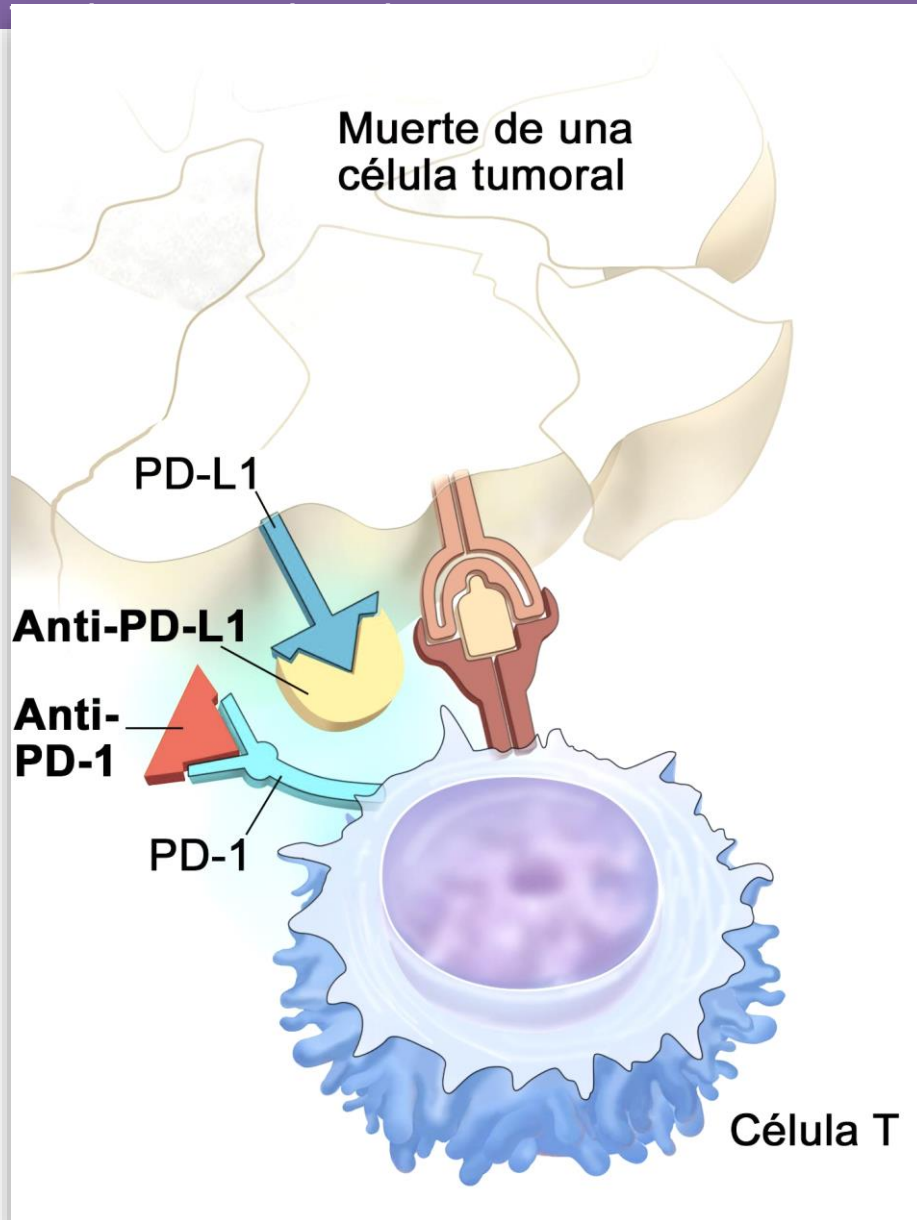
Asintomático, peso estable y sin edemas, gingivitis resuelta, psicológicamente estable; hace vida normal.

Cortisol/eje hipofisario normal

TSH: 56>31>21>4 mUI, con aumentos de eutirox hasta 150 mcg

TAC 10/19: enfisema centrolobulillar/paraseptal habitual, sin infiltrados, nódulo adrenal estable.

Plan: Seguimiento con **EE**.

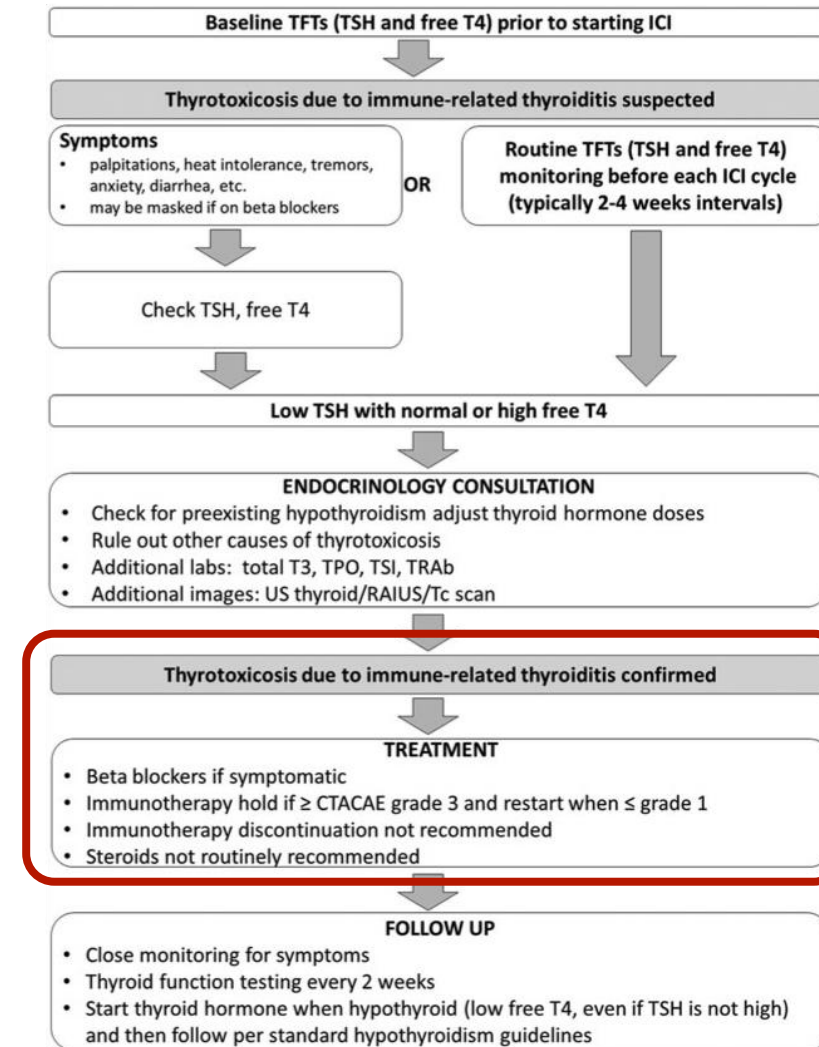


ImEA

Corticoides?
Secuencia Temporal?

La opinión del endocrino..

IMMUNE-RELATED THYROIDITIS



GRACIAS
