



**XXV<sup>e</sup>**  
**Congrès de la**  
**Societat Catalana**  
**d'Endocrinologia**  
**i Nutrició**

Barcelona, 24 i 25 de novembre 2022

# Inmunoterapia con inhibidores de checkpoint: efectos adversos endocrinos y posibles beneficios en tumores endocrinos

Irene Halperin Rabinovich

Servicio de Endocrinología y Nutrición

---

No tengo conflicto de intereses que declarar

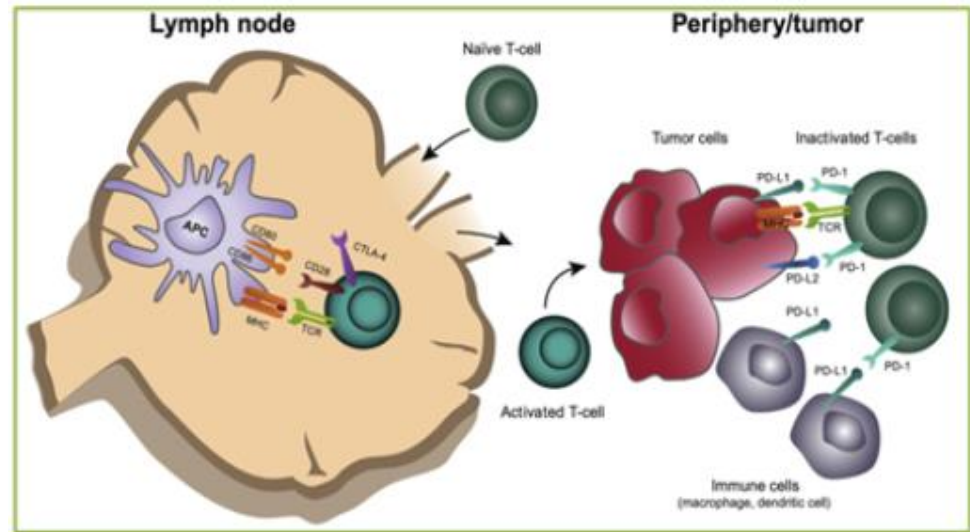
# Guión:

---

- × *introducción*
- × *efectos adversos endocrinos (resumen, novedades, hasta que punto limitan los tratamientos, consecuencias a largo plazo)*
- × *¿hay correlación entre efectos adversos y respuesta tumoral?*
- × *posibles aplicaciones en tumores endocrinos/neuroendocrinos*

# Introducción

Durante la oncogénesis se producen numerosos cambios genéticos y epigenéticos que diferencian a las células tumorales de las normales, y que pueden actuar como antígenos. El sistema inmune reconoce y tiene mecanismos que le permiten eliminar el cáncer. A su vez, las neoplasias inactivan y bloquean esta respuesta inmune.

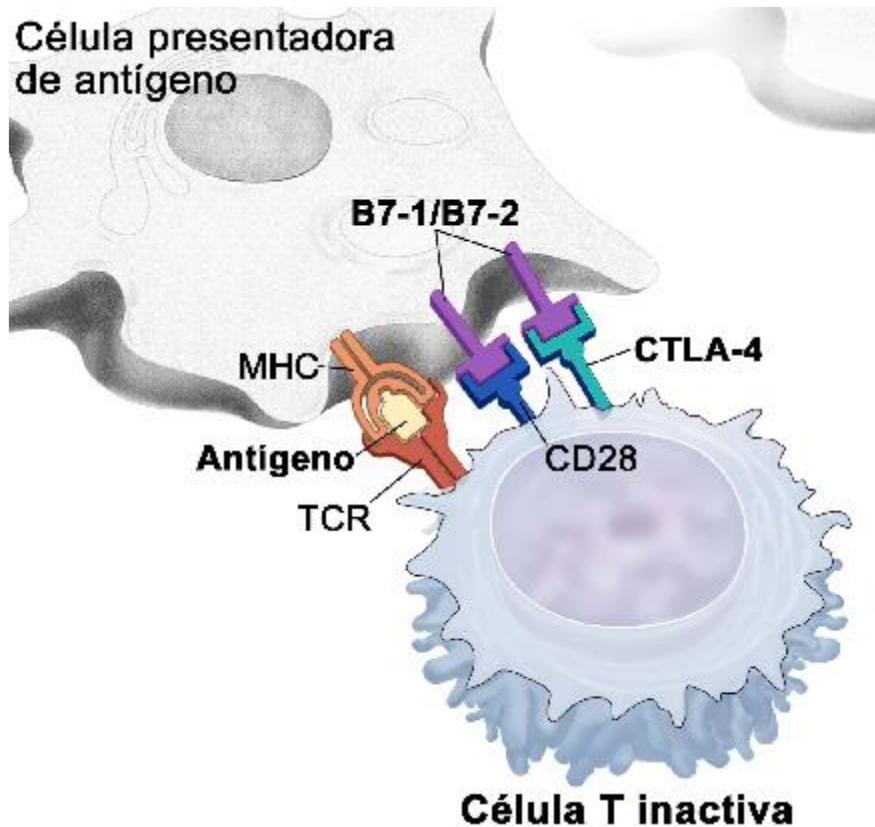


Desde hace años se han desarrollado distintos abordajes terapéuticos destinados a restablecer y potenciar estos mecanismos de supresión tumoral. Una de estas estrategias tiene como diana inhibir los puntos de control inmune o checkpoints

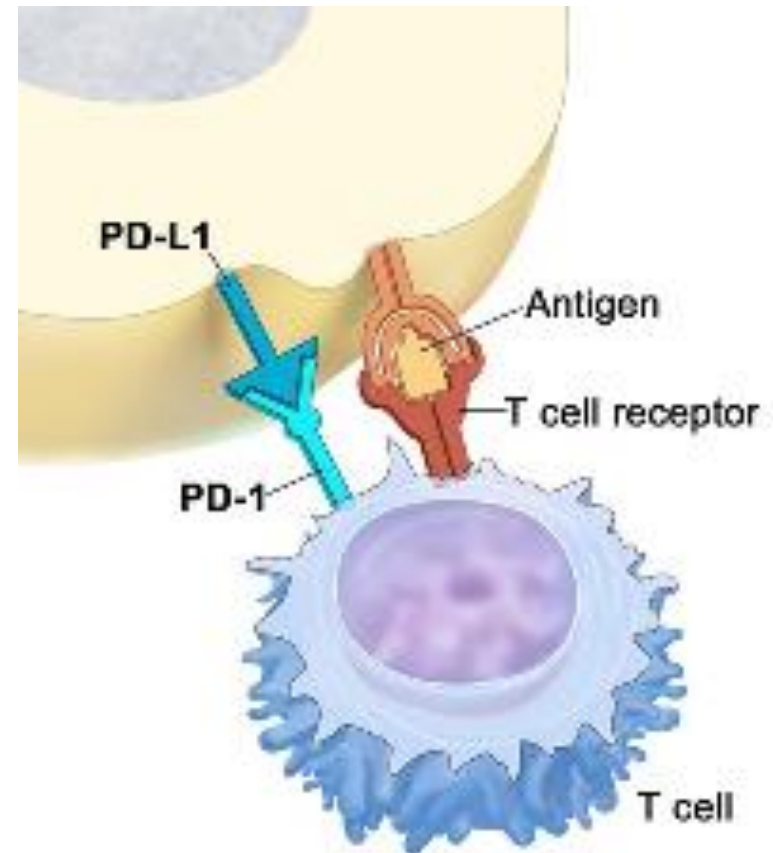
Los “checkpoints” o puntos de control del sistema inmune son moléculas expresadas por los linfocitos T que modulan su actividad, limitando los procesos de autoinmunidad y la amplificación exagerada y potencialmente nociva de las respuestas a agentes patógenos.

---

### CTLA-4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos) y sus ligandos

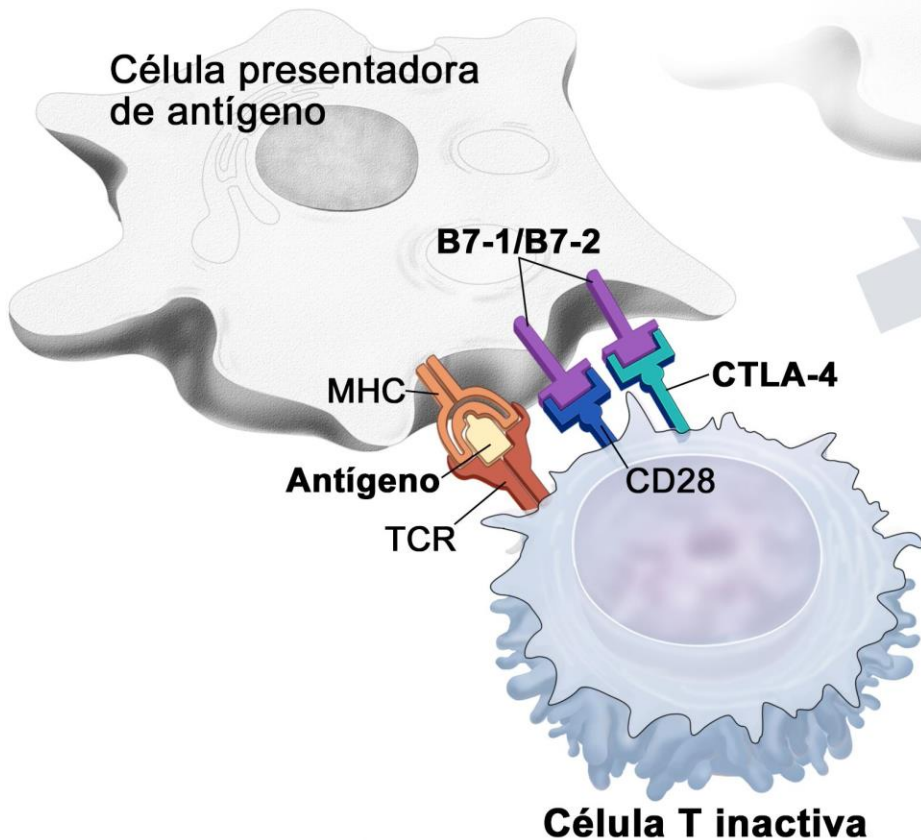


### PD1 (proteína 1 asociada a la muerte celular programada) y su ligando PDL1

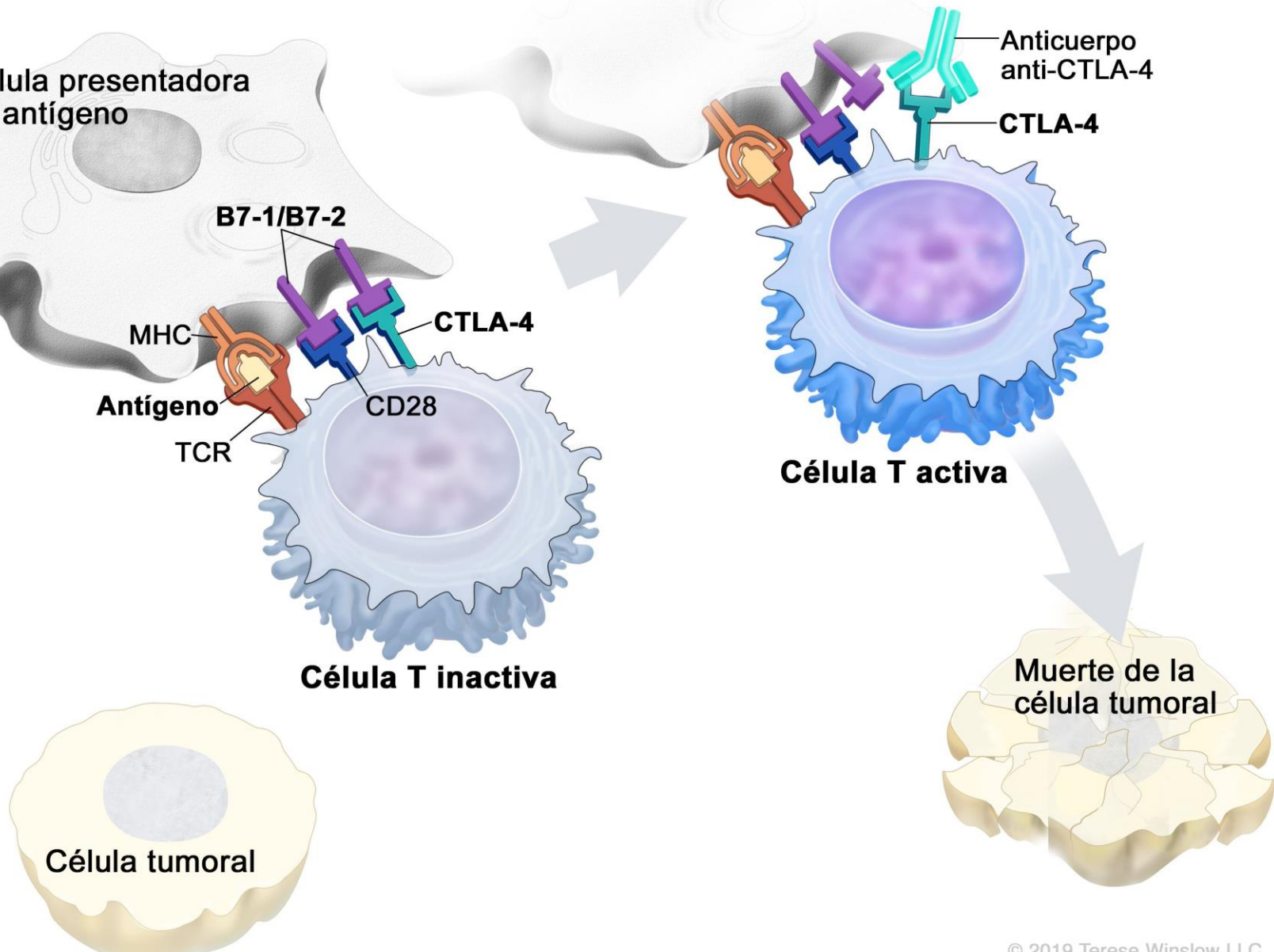




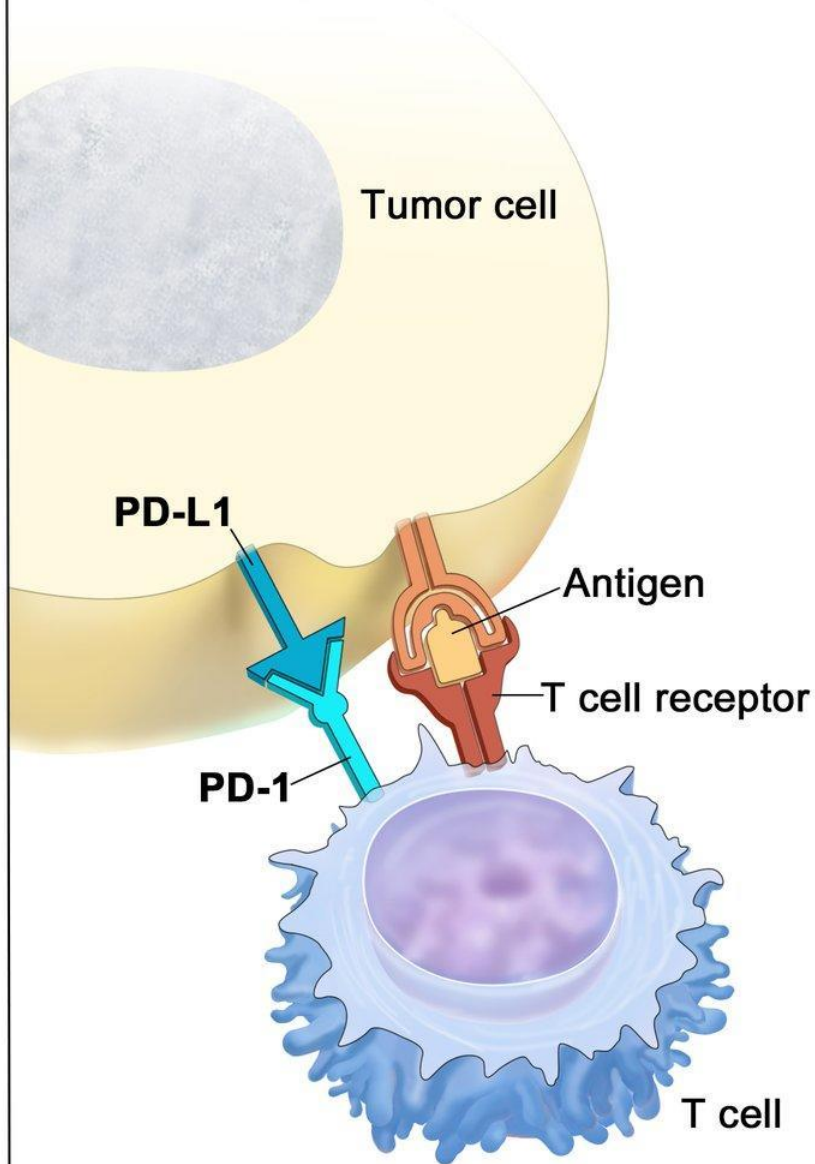
**La unión de CTLA-4 con B7 impide que la célula T se active**



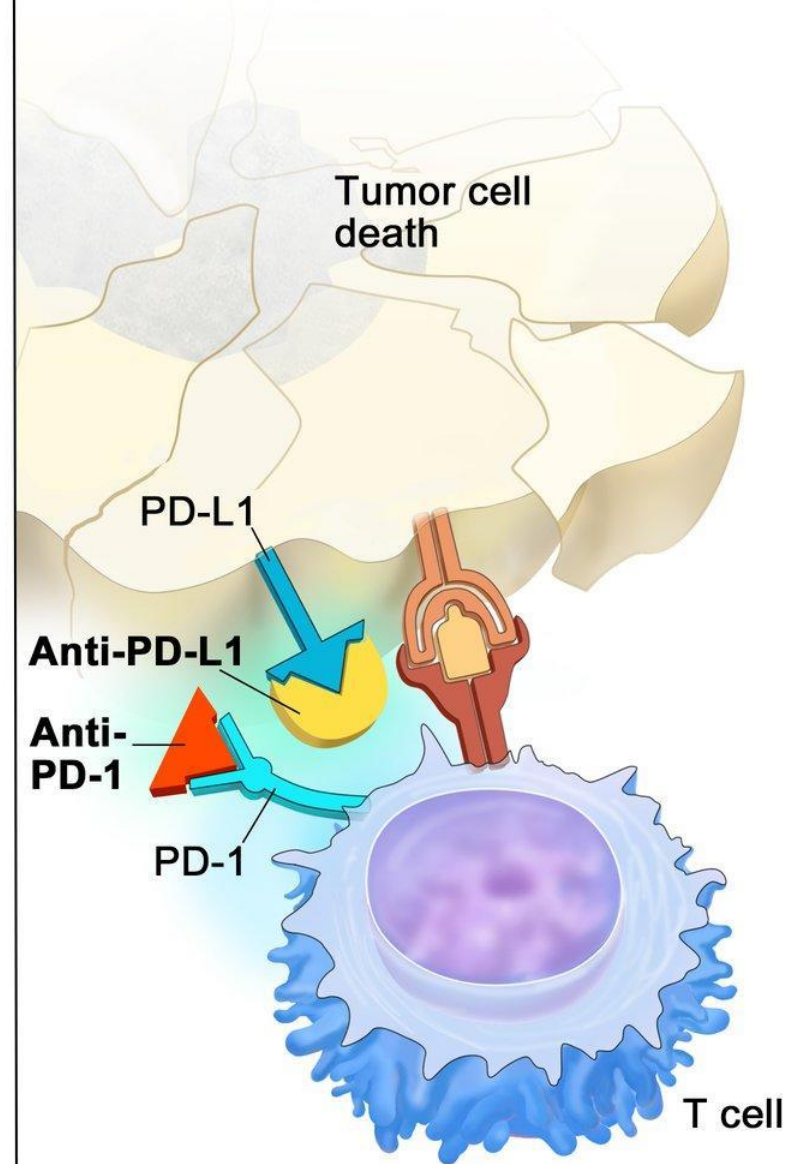
**El bloqueo de CTLA-4 permite que la célula T destruya la célula tumoral**



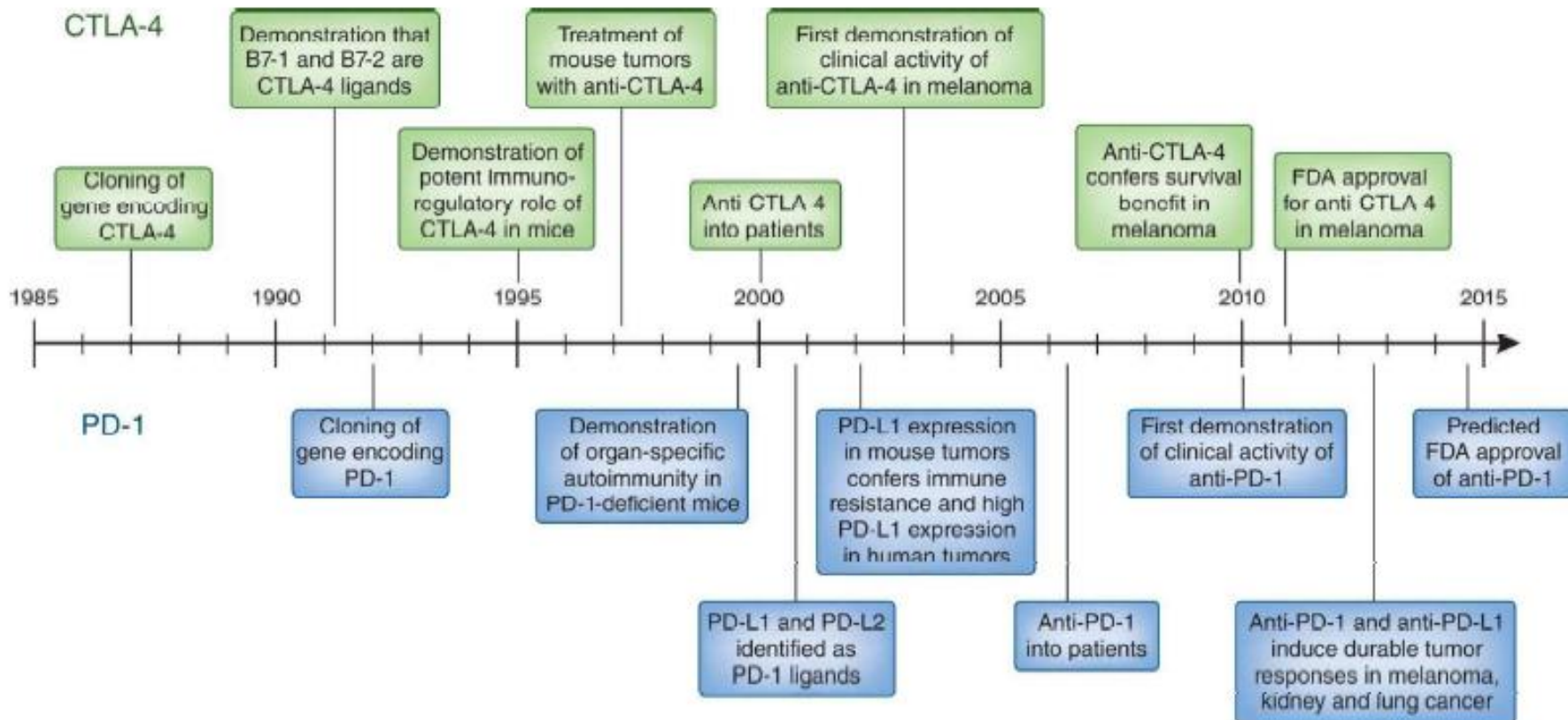
## PD-L1 binds to PD-1 and inhibits T cell killing of tumor cell



## Blocking PD-L1 or PD-1 allows T cell killing of tumor cell



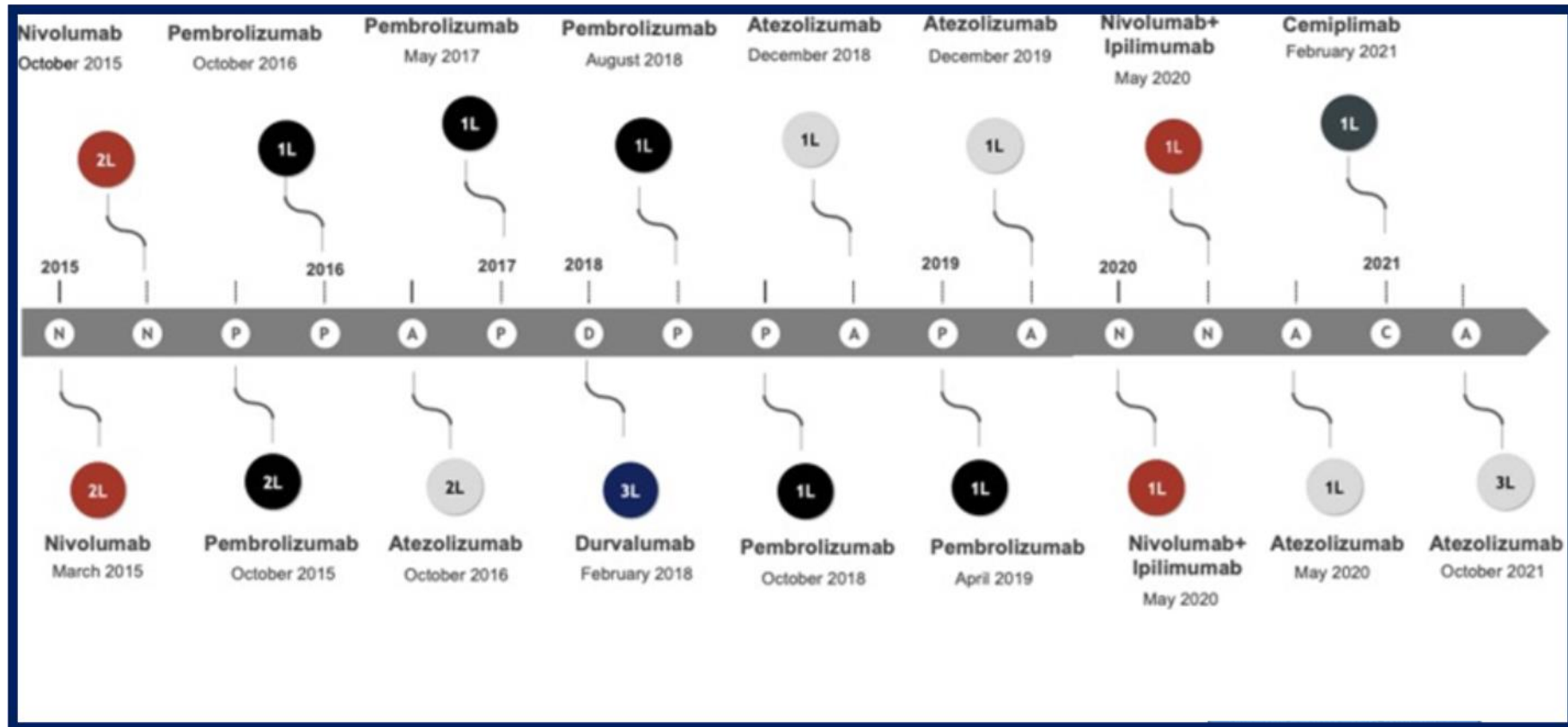
Línea temporal de la investigación básica de los checkpoints y del desarrollo de los tratamientos anti-CTLA-4 (verde) y anti-PD-1 (azul) hasta la aprobación del uso clínico de los primeros fármacos.



*El Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018 fue otorgado a T Honjo y J Allison por su descubrimiento y caracterización de las moléculas implicadas*



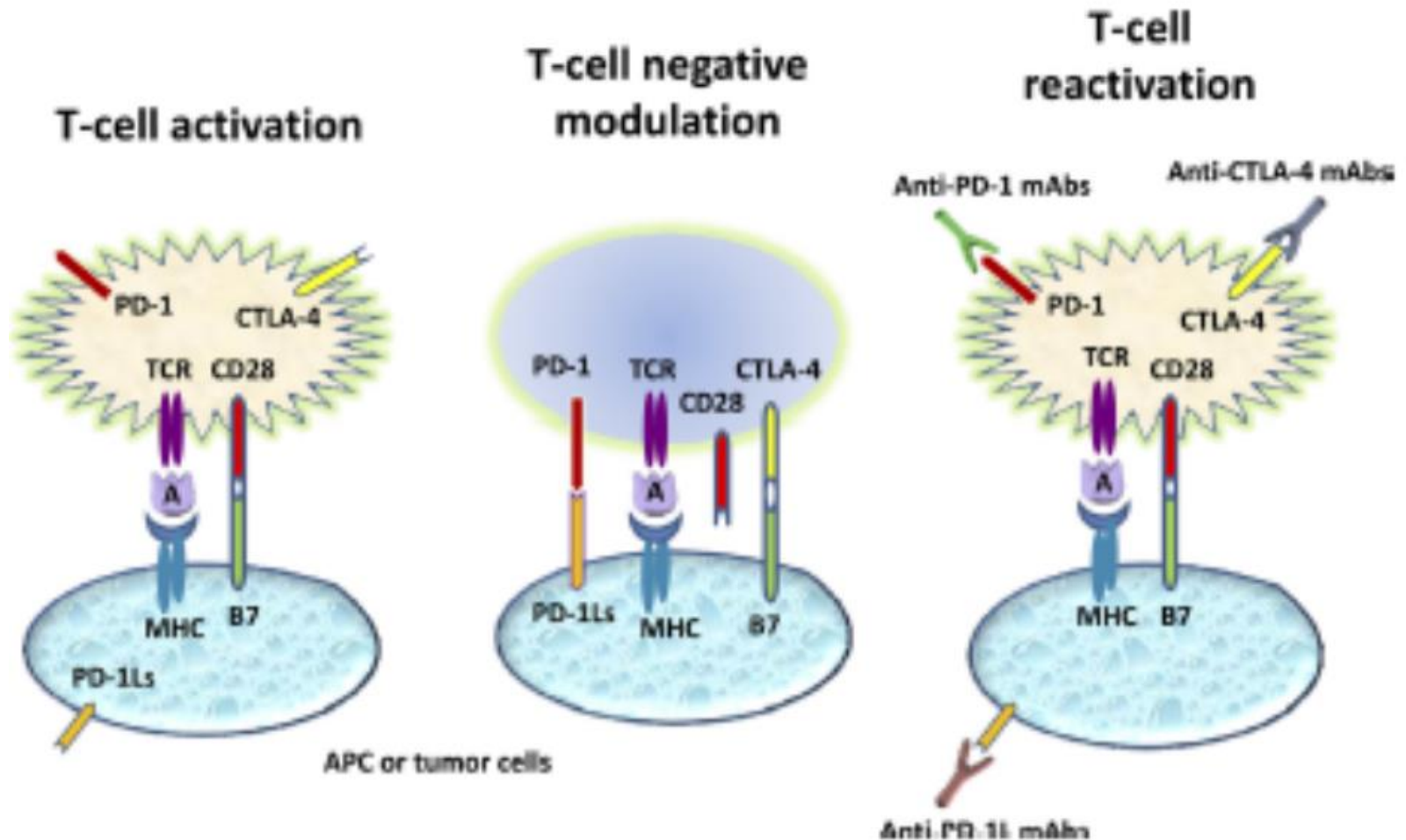
Línea temporal de la investigación básica de los checkpoints y del desarrollo de los tratamientos anti-CTLA-4 (verde) y anti-PD-1 (azul) hasta la aprobación del uso clínico de los primeros fármacos.



*El Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018 fue otorgado a T Honjo y J Allison por su descubrimiento y caracterización de las moléculas implicadas*

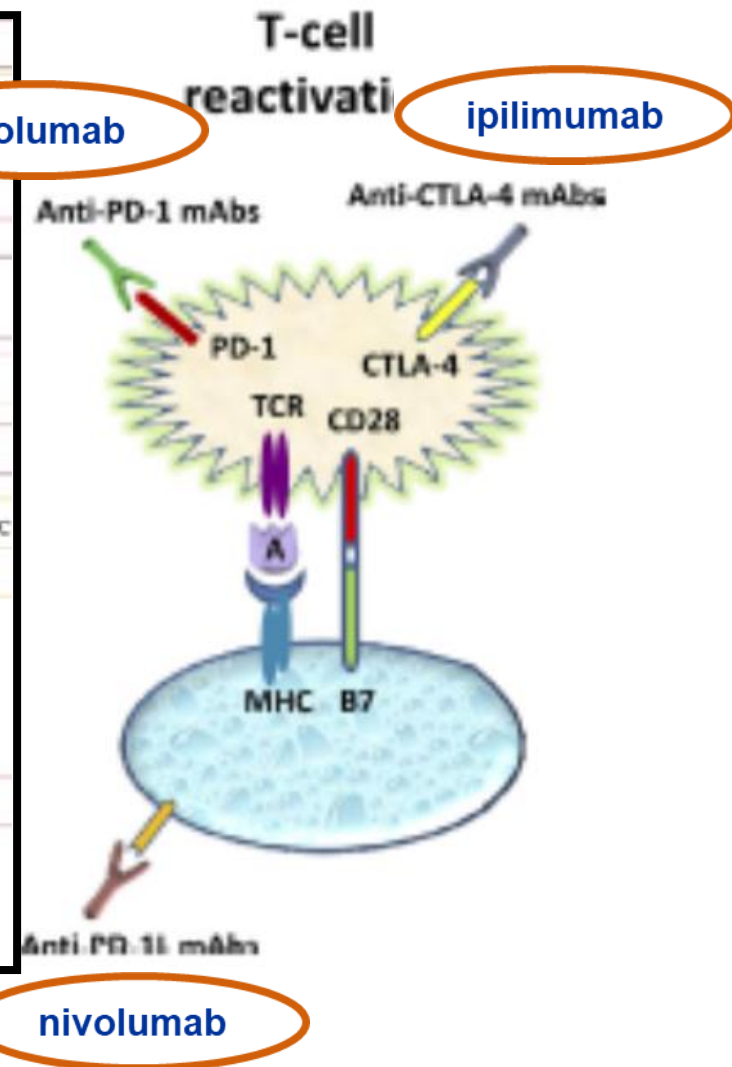
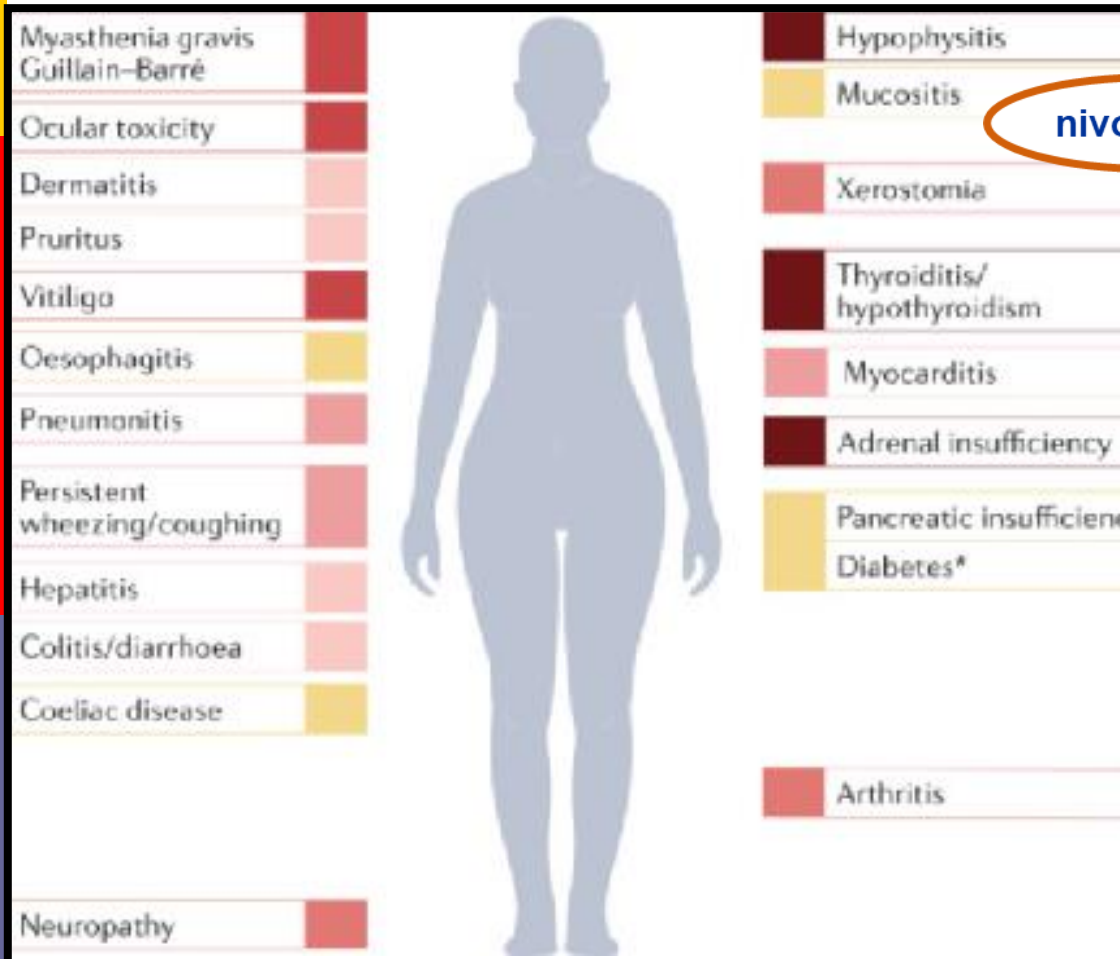
# Efectos adversos de la inmunoterapia:

*Los tratamientos que alteran las vías de señalización de la inmunidad pueden desencadenar fenómenos autoinmunes (EAir)*



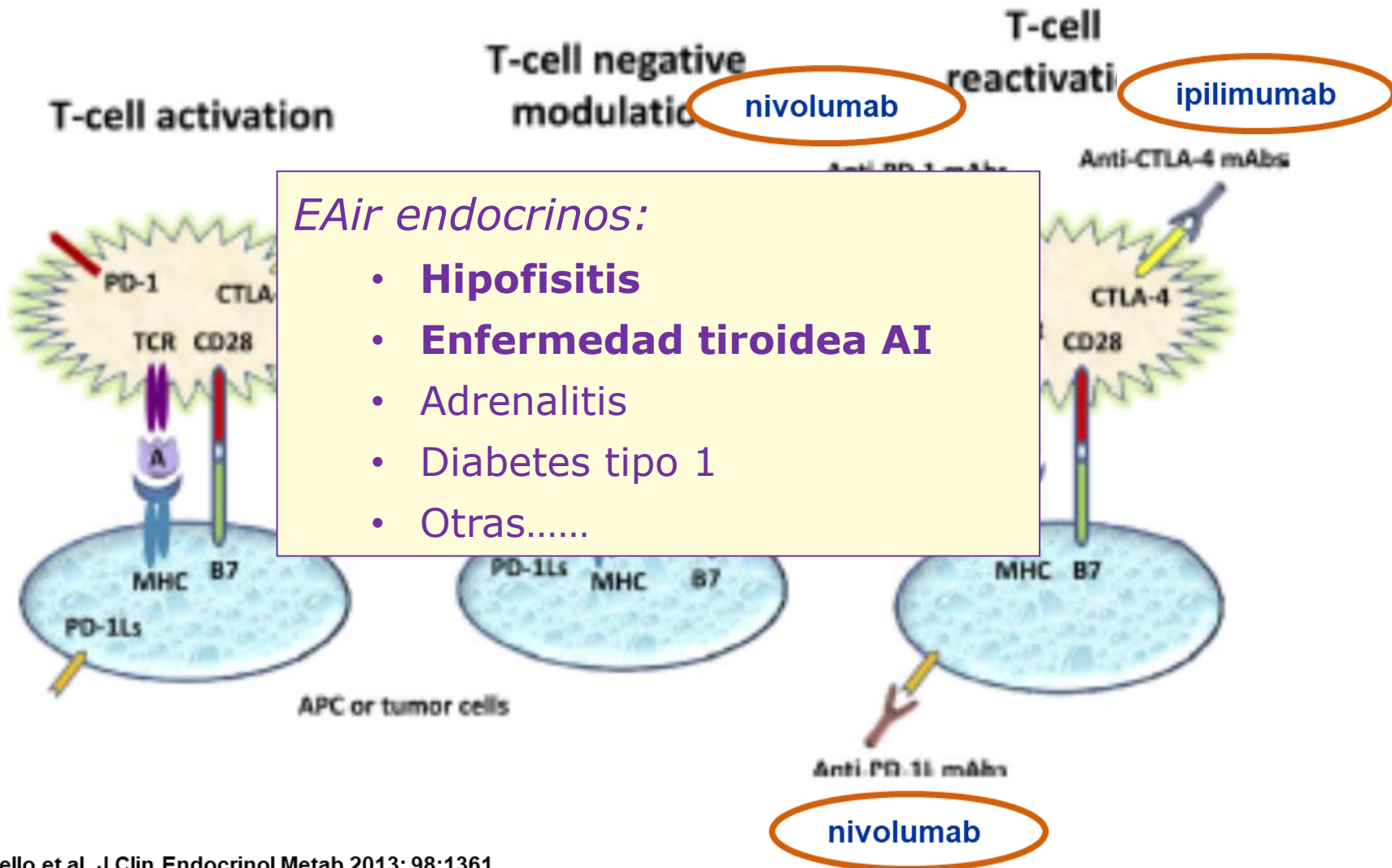
# Efectos adversos de la inmunoterapia:

*Los tratamientos que alteran las vías de señalización de la inmunidad pueden desencadenar fenómenos autoinmunes (EAir)*



# Efectos adversos de la inmunoterapia:

*Los tratamientos que alteran las vías de señalización de la inmunidad pueden desencadenar fenómenos autoinmunes (EAir)*



# Autoinmunidad y glándulas endocrinas

*Fenómenos de autoinmunidad humoral y celular que afectan a tejidos especializados en la secreción hormonal, con repercusión estructural y funcional.*

---

## Autoantígenos implicados:

- Moléculas de membrana órgano-específicas (receptor de TSH situado en el polo vascular de los tirocitos)
- Enzimas clave para los procesos de secreción hormonal (tiroperoxidasa en tiroides, 21-hidroxilasa en suprarrenal, descarboxilasa de a.glutámico en DM1)
- Proteínas específicas (tiroglobulina en tiroides, insulina en DM1)

*Se desencadenan y desarrollan debido a una compleja interacción entre susceptibilidad genética y factores ambientales*

*Pueden presentarse como complejos pluriglandulares autoinmunes (**tipo 1**, con base hereditaria monogénica, **tipo 2**, con una base hereditaria poligénica)*



# Autoinmunidad y glándulas endocrinas

*Fenómenos de autoinmunidad humoral y celular que afectan a tejidos especializados en la secreción hormonal, con repercusión estructural y funcional.*

## Autoantígenos implicados:

- Moléculas de membrana órgano-específicas (receptor de TSH situado en el polo vascular de los tirocitos)
- Enzimas clave para los procesos de secreción hormonal (tiroperoxidasa en tiroides, 21-hidroxilasa en suprarrenal)
- Proteínas específicas de la glándula (insulina en páncreas)

*Se desencadenan y de  
genética y factores ambientales*

*Pueden presentarse con  
hereditaria monogénica*

## **Relación de polimorfismos de *CTLA-4*, *PD-1*, *PD-L1*, y *PD-L2* con endocrinopatías autoinmunes**

• *Asociación de polimorfismos de *CTLA-4* con DM1, E.Graves, hipotiroidismo AI y E.Addison*

• *Asociación infrecuente de polimorfismos *PD-1* con endocrinopatías AI*

• *Asociación de polimorfismos de *PD-L1* (pero no de *PD-L2*) con DM1, E.Graves, y E.Addison*

# Algunas muy prevalentes, otras muy raras.....

---

Tiroiditis AI / Hashimoto:	≈ 10%
Enfermedad de Graves:	≈ 0.5-1%
Diabetes tipo 1:	0.2%
Enfermedad de Addison:	0.01%
Hipofisitis linfocitaria:	???????

*En general su manejo consiste en sustituir los déficits de secreción que se producen, o frenar la hipersecreción en las pocas situaciones en las que esto ocurre.*

*No se plantean tratamientos inmunosupresores salvo en la diabetes tipo 1, en la oftalmopatía tiroidea, y en las hipofisitis con efecto compresivo.*

# Algunas características de los EAir endocrinos

---

- *Incidencia global: 10% de los pacientes tratados con ICIs (mayor si se asocian dos ICIs)*
- *Se desarrollan 1-5 meses tras el inicio, y pueden afectar a varias glándulas*
- *Los pacientes con enfermedad AI previa (clínica, o sólo presencia de anticuerpos) tienen mayor riesgo de que se desencadene o se exacerbe, o bien de desarrollar otros procesos AI*
- *La expresión de CTLA-4 en hipófisis y de PD-1/PD-L1 en tiroides puede ser la base del mayor riesgo de hipofisitis con los tratamientos anti-CTLA4. y de enf. Tiroidea AI con anti PD1/antiPDL1*
- *El desarrollo de autoinmunidad, índice de desinhibición de células T, podría ser predictivo de mejor respuesta antitumoral*

Review

## Endocrine Toxicities of Antineoplastic Therapy: The Adrenal Topic

Agnese Barnabei<sup>1</sup>, Paola Senes<sup>2</sup>, Alessandro Scoppola<sup>1</sup>, Alfonsina Chiefari<sup>3</sup>, Giovanni Maria Iannantuono<sup>4</sup>, Marialuisa Appetecchia<sup>3</sup> and Francesco Torino<sup>4,\*</sup>

NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.  
Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South

## Optimal Thyroid Hormone Replacement Dose in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Hypothyroidism is Distinct from Hashimoto's Thyroiditis

Tina Mosaferi et al. *Thyroid*. published online 31 March 2022

## Immune Checkpoint Inhibitors Related Endocrine Adverse Events

Review

## Immune Checkpoint Inhibitors as a Threat to the Hypothalamus–Pituitary Axis: A Comprehensive Review

Agnese Barnabei<sup>1</sup>, Andrea Corsello<sup>2</sup>, Rosa Maria Paragliola<sup>2</sup>, Giuseppina Salvatore Maria Corsello<sup>2,5</sup> and Francesco Torino<sup>3,\*</sup>

## Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a new era in autoimmune diabetes

Halis Kaan Akturk<sup>1</sup>, Aaron W Michels

## Thyroid Immune-related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment

[Christopher A Muir](#), [Roderick J Clifton-Bligh](#), [Georgina V Long](#), [Richard A Scolyer](#), [Serigne N Lo](#), [Matteo S Carlino](#), [Venessa H M Tsang](#), [Alexander M Menzies](#)

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 106, Issue 9, September 2021, e3704–e3713

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

[Artak Labadzhyan](#), [Kristopher Wentzel](#), [Omid Hamid](#), [Kamlynn Chow](#), [Sungjin Kim](#), [Lawrence Piro](#), [Shlomo Melmed](#)

## Immune Related Adverse Events of the Thyroid – A Narrative Review

[Christopher A. Muir](#)<sup>1\*</sup>, [Venessa H M Tsang](#) and [Roderick J. Clifton-Bligh](#)<sup>1,2</sup>

## Autoimmune Polyendocrinopathy Induced by an Antibody (KN046) That Simultaneously Inhibits PD-L1 and CTLA-4: A Case Report and Literature Review.

Li M, Wu C, Liu Y, Zhang R, Yang Q, Shi Z, Sun W, Hu X.

## Hypophysitis, the Growing Spectrum of a Rare Pituitary Disease

Fabienne Langlois,<sup>1</sup> Elena V. Varlamov,<sup>2</sup> and Maria Fleseriu

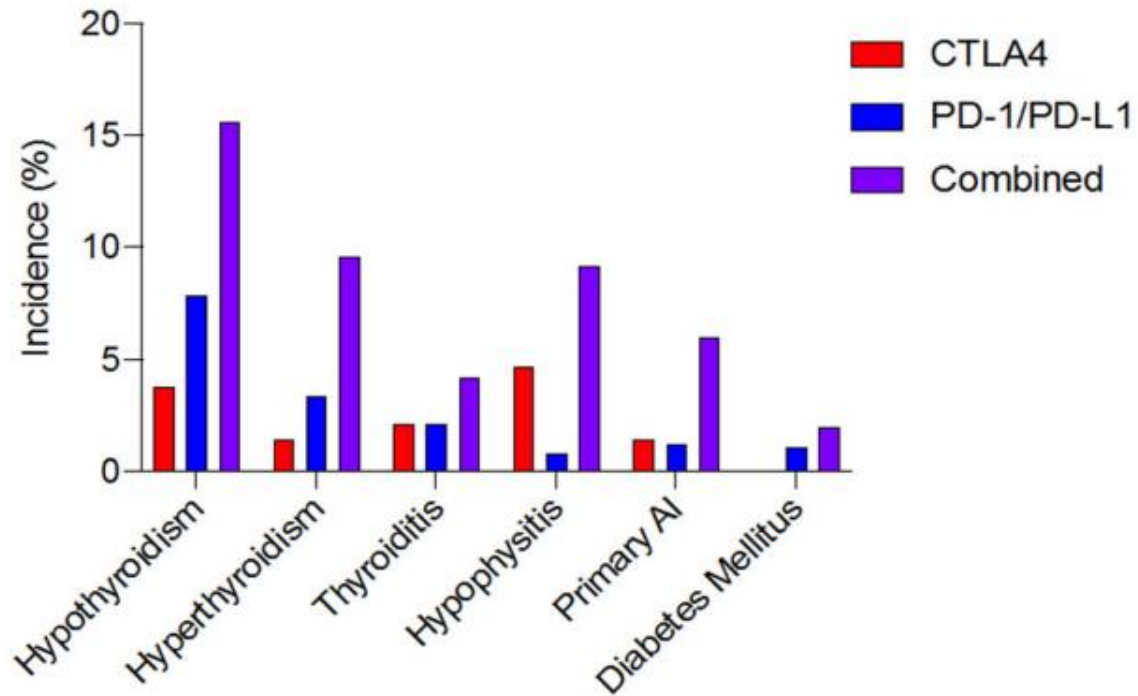
## Endocrine immune-related adverse events: Adrenal, parathyroid, diabetes insipidus, and lipodystrophy

[M Atkinson](#)<sup>1</sup>, [A J Lansdown](#)<sup>2</sup>

# Endocrine Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors

Wright et al, Nat Rev Endocrinol. 2021

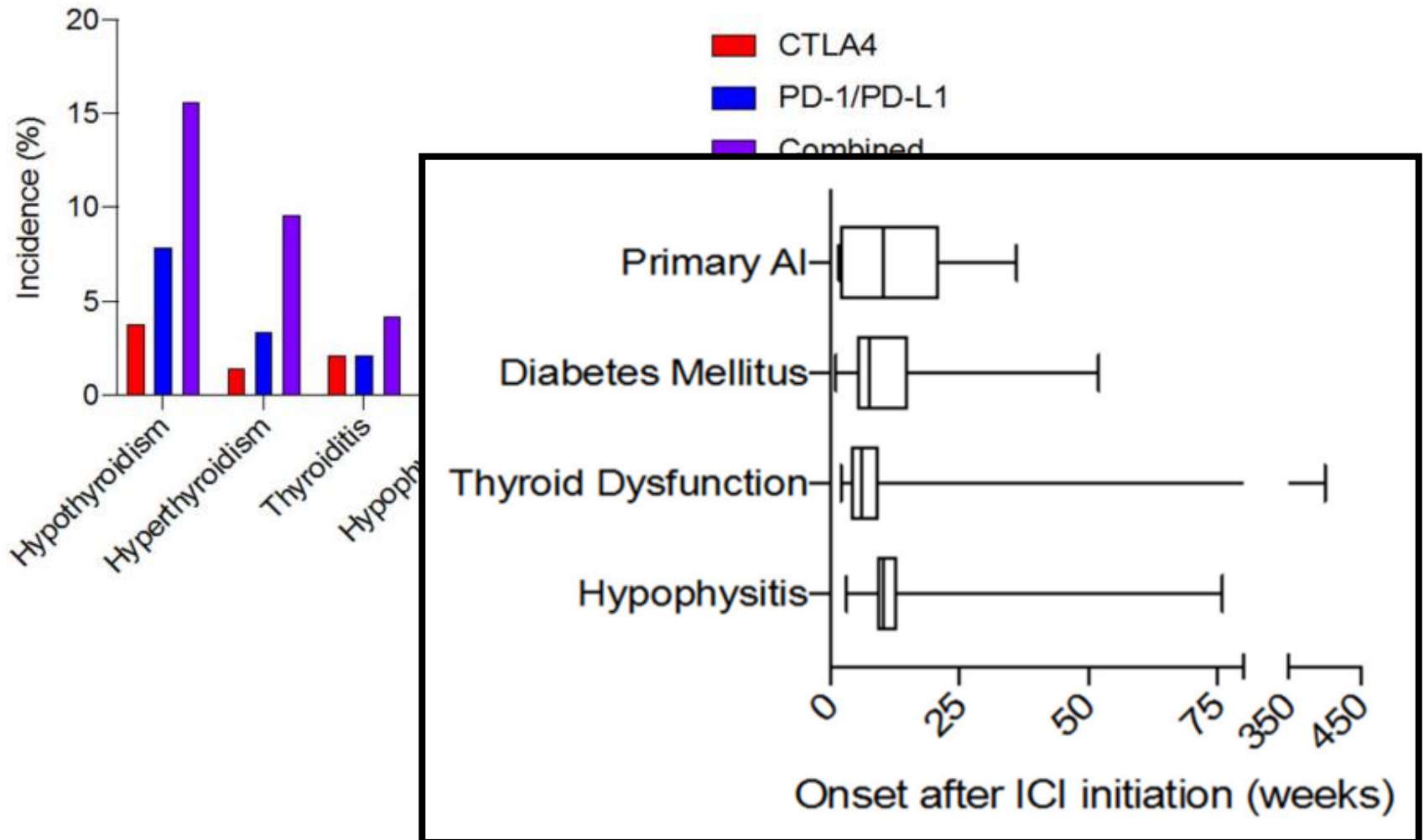
---





# Endocrine Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors

Wright et al, Nat Rev Endocrinol. 2021



Toxicidad endocrina immuno-relacionada con los inhibidores de los puntos de control inmunitario (Immune checkpoints inhibitors): ICPis.

Esquema general de manejo de las alteraciones endocrinas

PROPIETARI	DATA EDICIÓ	CODI
Servei d'Endocrinologia i Nutrició	Maig 2020	END-ICPis Versió 1

REDACTAT	REVISAT	APROVAT
<p>Dra. Felicia Hanzu (Servei d'Endocrinologia i Nutrició; ICMDiM)</p> <p>Dra. Mireia Mora (Servei d'Endocrinologia i Nutrició; ICMDiM)</p>	<p>Dra. Irene Halperin (Servei d'Endocrinologia i Nutrició; ICMDiM)</p> <p>Dra. Ana de Hollanda (Servei d'Endocrinologia i Nutrició; ICMDiM)</p>	<p>Dr. Ignacio Conget (Servei d'Endocrinologia i Nutrició; ICMDiM)</p> <p><u>Grup de Treball Immuno-toxicitat (pendent aprovació)</u></p> <p>Dr. Antoni Castelló Firmado (Direcció mèdica; <u>pendent aprovació</u>)</p>
Data: 03/05/2020	Data: 23/7/20	Antoni Castells Data: 28/07/20
Periodicitat de revisió del PNT:	Triennial	Antoni Castells Garangou - BNI 40293114N (AUT)
MODIFICACIÓ:	Primera versió	Antoni Castells Garangou - BNI 40293114N (AUT) Fecha: 2021.09.03 11:11:14 +02'00'

#### OBJETIUS

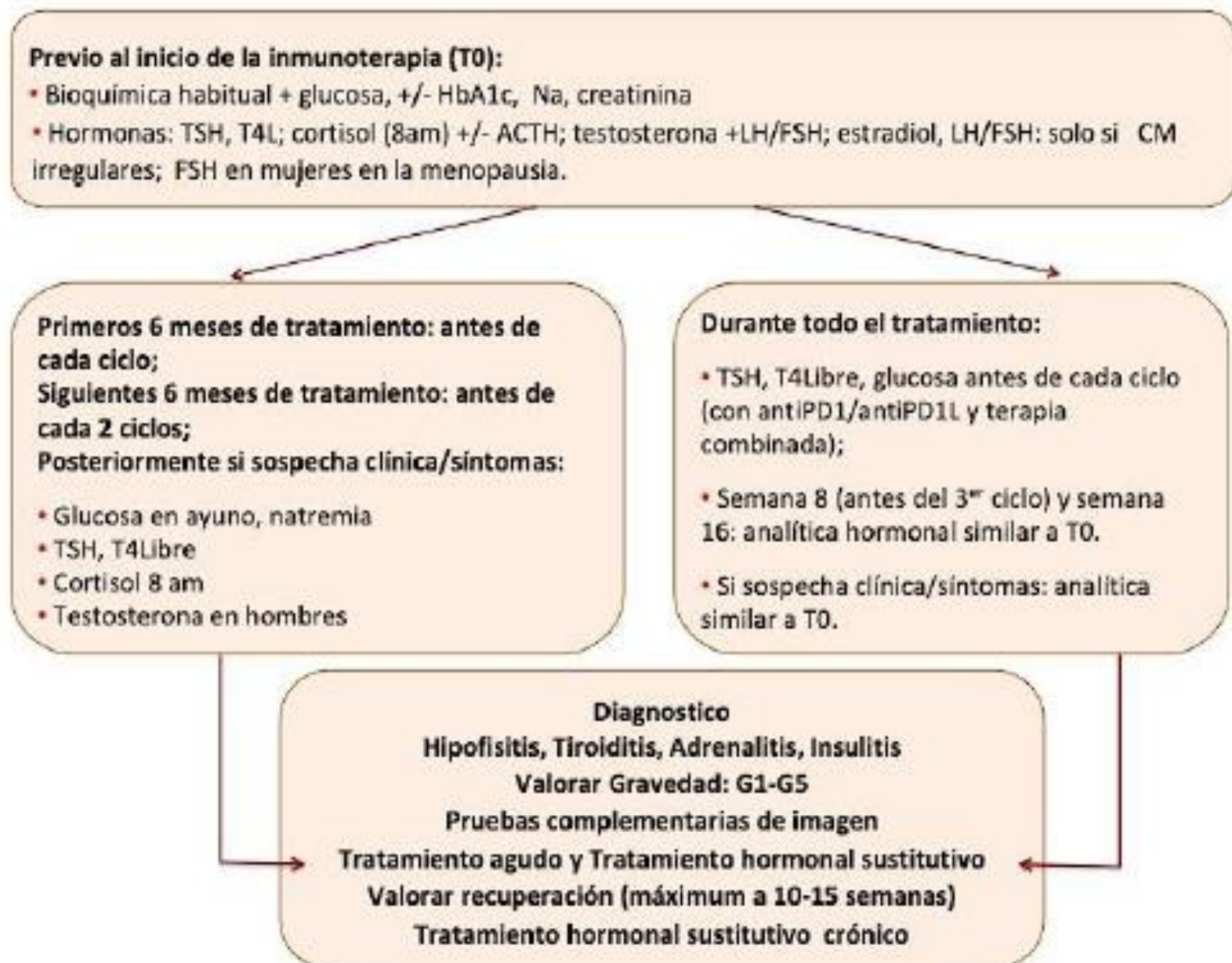
- Reconocer las principales toxicidades endocrinológicas asociadas a los inhibidores del punto de control inmunitario (ICPis)
- Conocer el tratamiento y seguimiento de dichas toxicidades

#### IMPLICATS

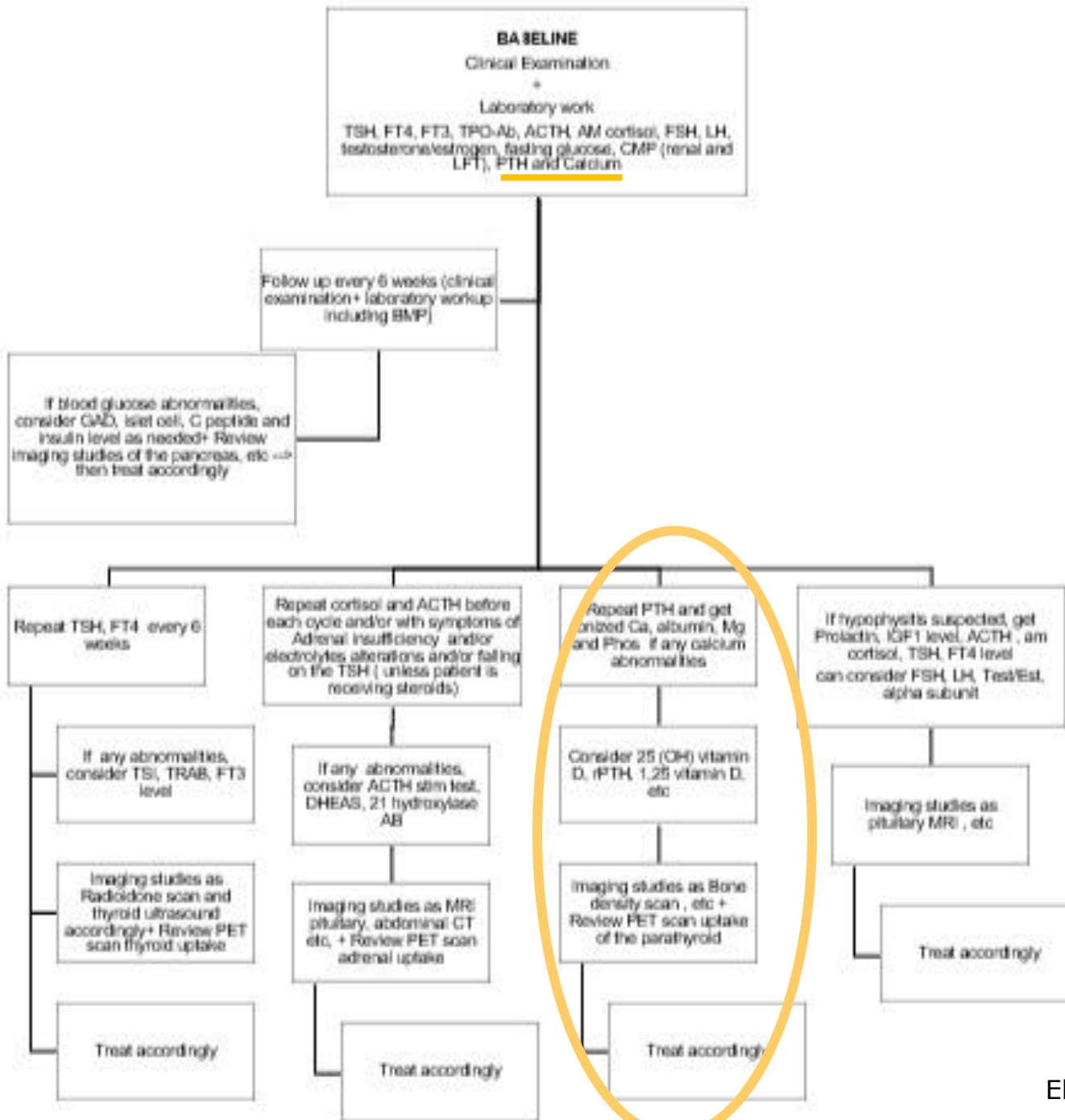
- Endocrinólogos del Servicio responsables de patología endocrina, del hospital de día, de las interconsultas hospitalarias (380278) y de los ingresos hospitalarios.
- Médicos especialistas a cargo de neoplasias que requieran tratamiento con ICPis.
- Médicos de urgencias, del área de vigilancia intensiva (AVI) y que realicen guardias

**Figura 1. Algoritmo general de diagnóstico y tratamiento de las alteraciones inmunomediadas endocrinas:**

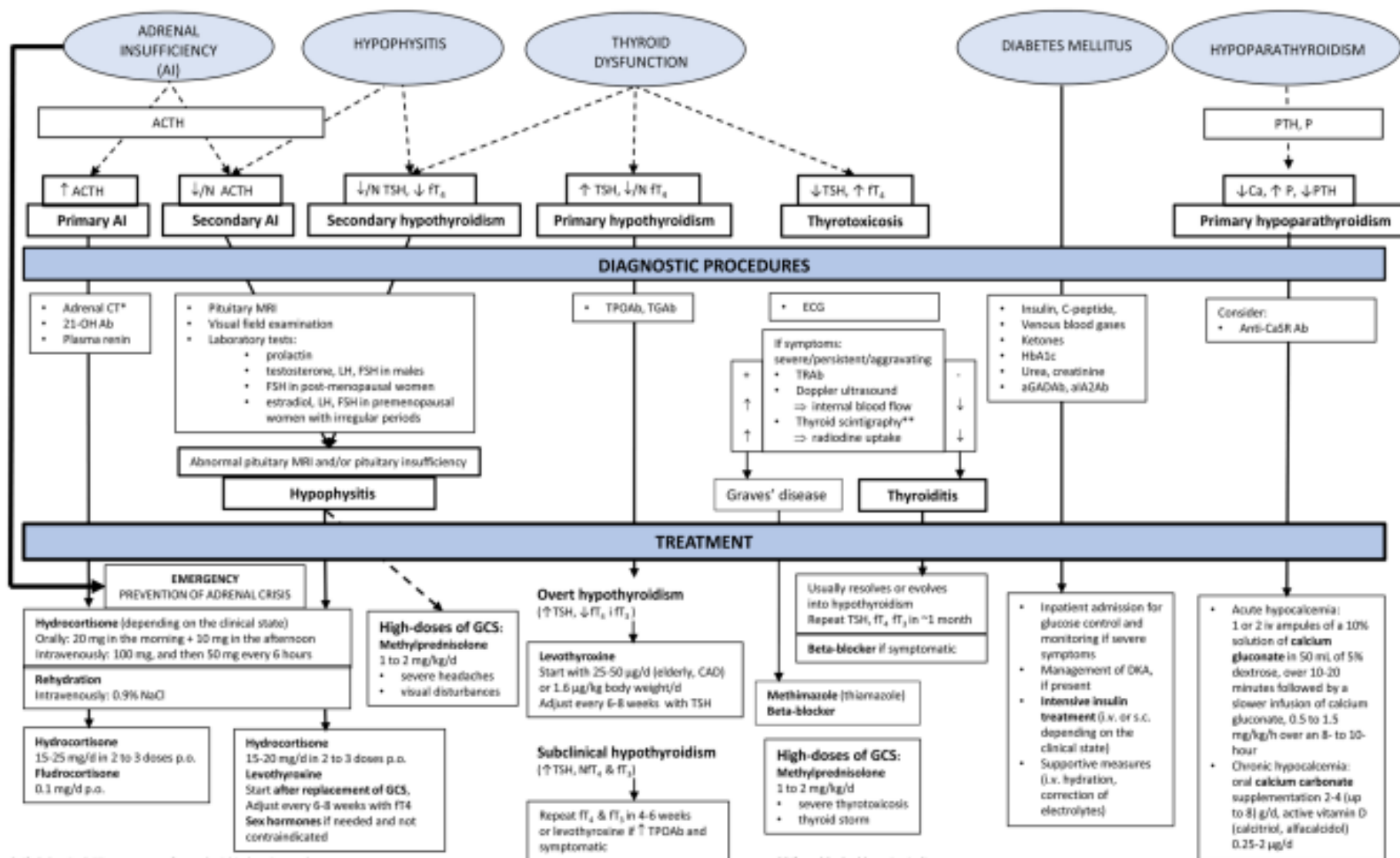
(Modificado después de Castinetti F *Endocrine Related Cancer*, 2019; Haanen JBAG, *Annals of Oncology*, 2017; MN Joshi, *Clin Endocrinol* 2016)

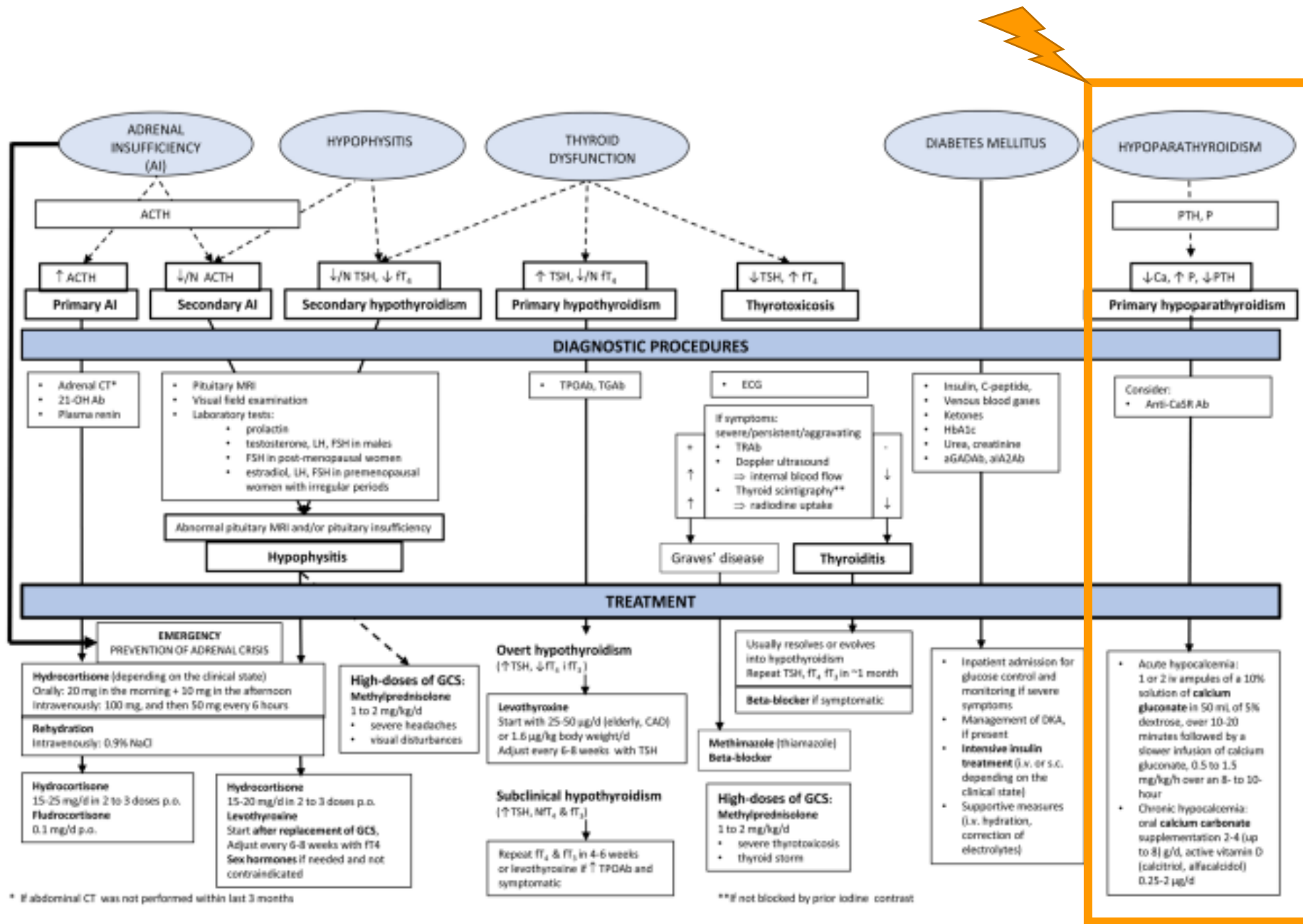










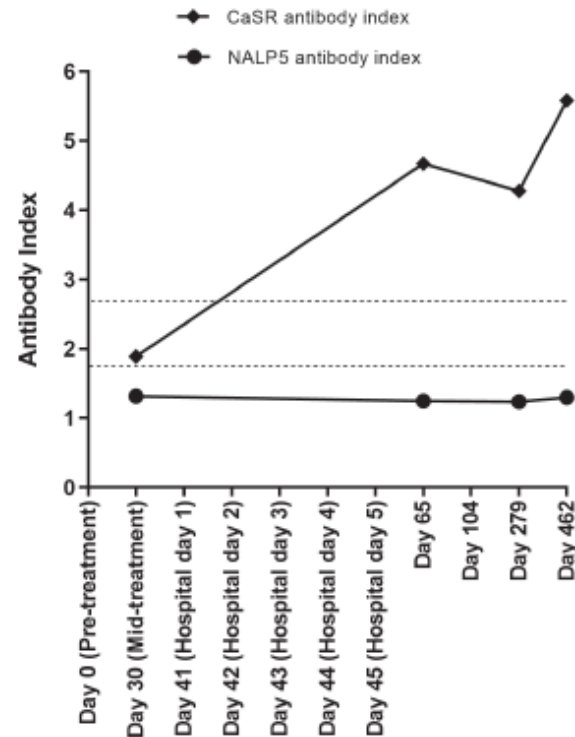
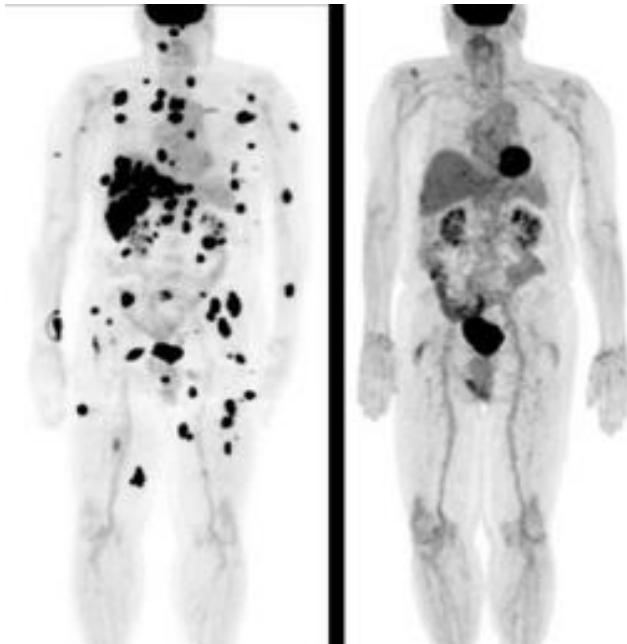


\* If abdominal CT was not performed within last 3 months

\*\*if not blocked by prior iodine contrast

# Hipocalcemia, hipoparatiroidismo

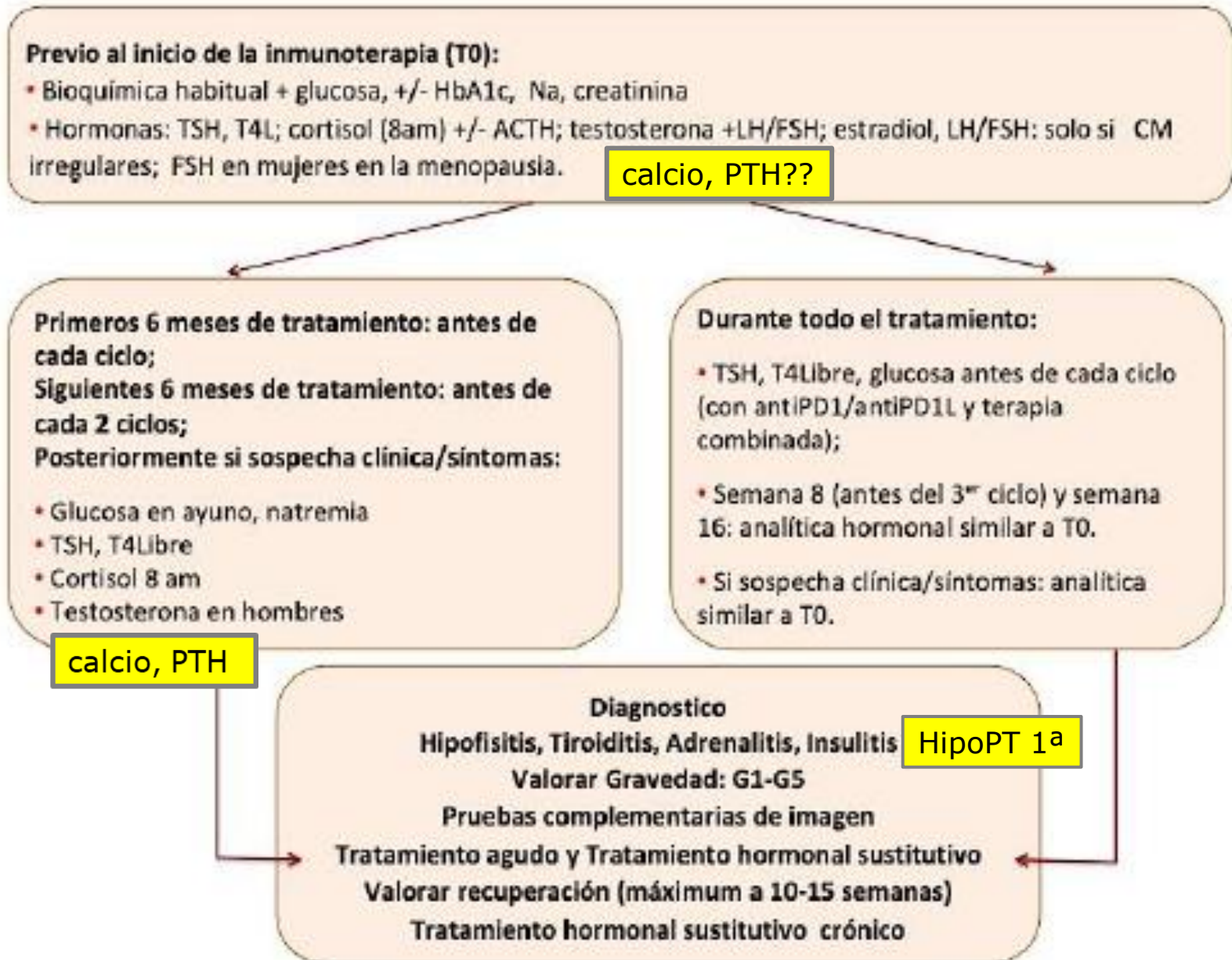
- 1 caso bien documentado de hipocalcemia, hipoparatiroidismo y ac. activadores CaSR durante tratamiento de MM con ipilimumab + nivolumab (Dadu et al, J Immunol Cancer 2020)



- Varios reports de hipocalcemia total no confirmada por calcio corregido (Nalluru et al 2020)
- Sigue siendo un Eair excepcional

**Figura 1. Algoritmo general de diagnóstico y tratamiento de las alteraciones inmunomediadas endocrinas:**

(Modificado después de Castinetti F *Endocrine Related Cancer*, 2019; Haanen JBA G, *Annals of Oncology*, 2017; MN Joshi, *Clin Endocrinol* 2016)



# EAir crónicos (>12 meses tras interrupción del tratamiento)

Myasthenia gravis  
Guillain-Barré

Ocular toxicity

Dermatitis

Pruritus

Vitiligo

Oesophagitis

Pneumonitis

Persistent wheezing/coughing

Hepatitis

Colitis/diarrhoea

Coeliac disease

Neuropathy



Hypophysitis

Mucositis

Xerostomia

Thyroiditis/  
hypothyroidism

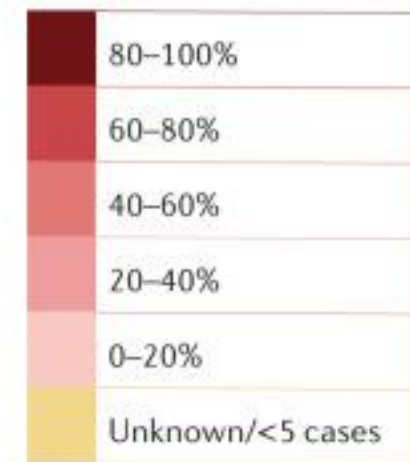
Myocarditis

Adrenal insufficiency

Pancreatic insufficiency  
Diabetes\*

Arthritis

Possible incidence of development into subacute/chronic toxicity



\*<5 cases in our series but reportedly high rates of chronicity in other series

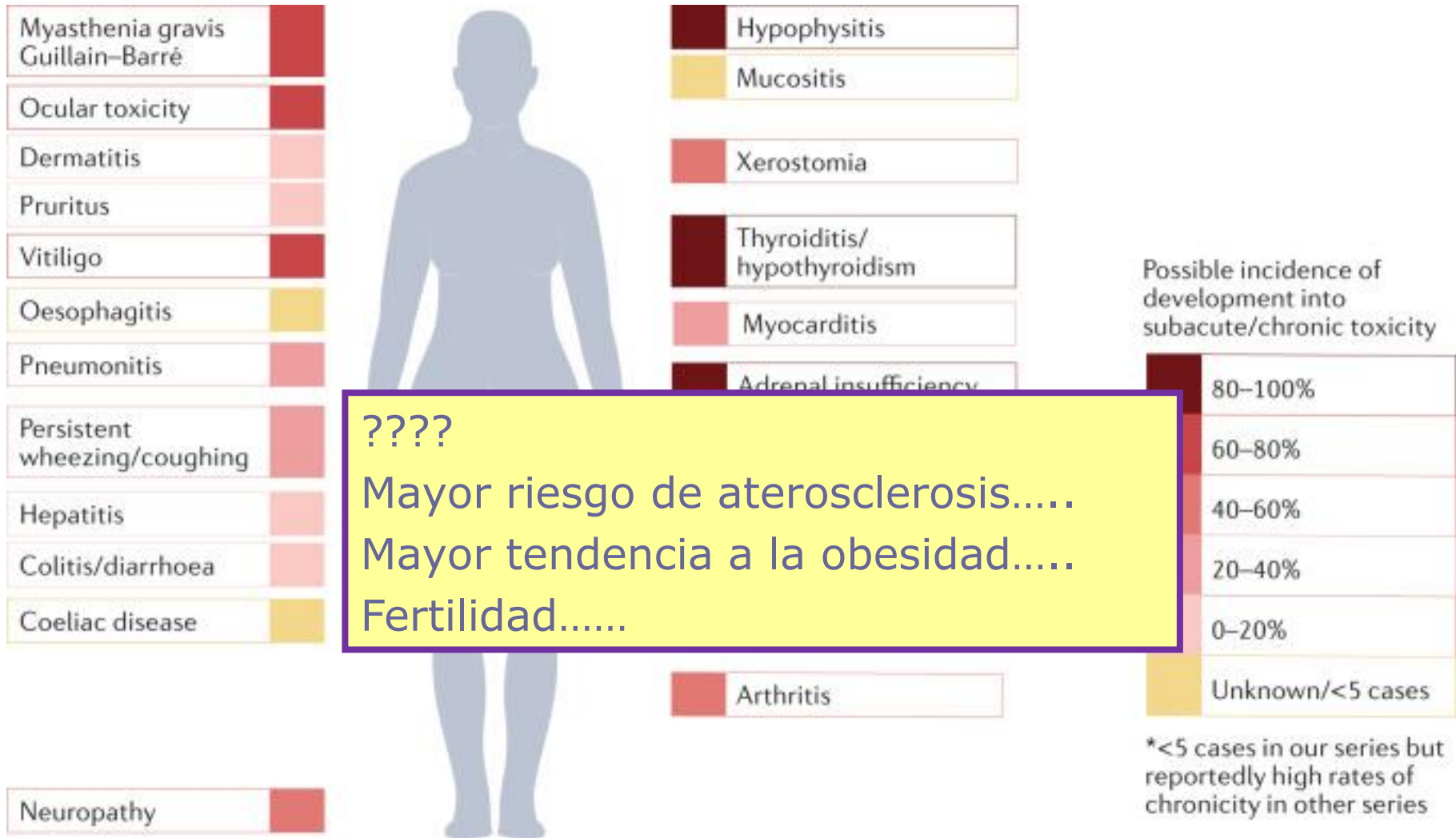
Datos incompletos del riesgo de cronicidad

Mayor riesgo: endocrinopatías, artritis, xerostomía, neurotoxicidad, efectos oculares

Menor riesgo: afectación visceral



# EAir crónicos (>12 meses tras interrupción del tratamiento)



????  
 Mayor riesgo de aterosclerosis.....  
 Mayor tendencia a la obesidad.....  
 Fertilidad.....

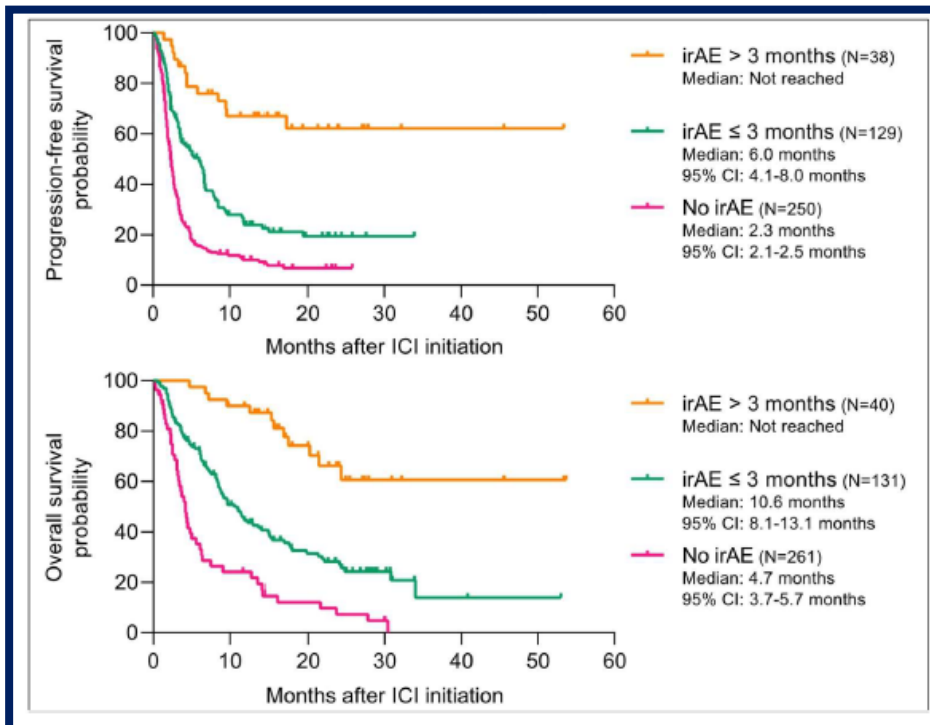
Datos incompletos del riesgo de cronicidad

Mayor riesgo: endocrinopatías, artritis, xerostomía, neurotoxicidad, efectos oculares

Menor riesgo: afectación visceral

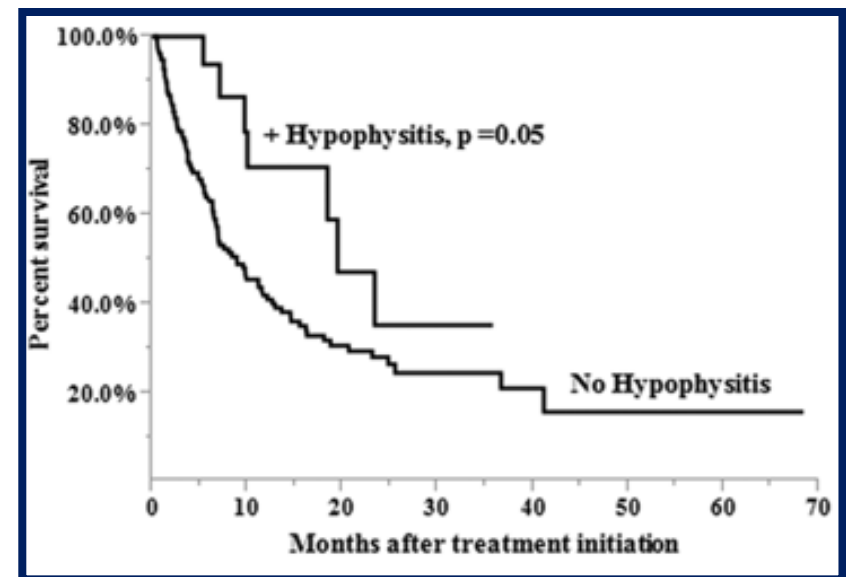
# *Asociación entre EAir y respuesta antitumoral: se ha sugerido que pueden ser predictores de respuesta al tratamiento*

**EAir de diferente tipo:** se ha visto incremento de la supervivencia global y libre de progresión en diversas neoplasias (Hsiehchen et al, Oncoimmunology 2022)



## **Respecto a EAir endocrinos:**

Supervivencia media de los pacientes con melanoma tratados con ipilimumab con hipofisitis fue de 19,4 meses vs 8,8 meses sin hipofisitis (Faje et al, JCEM 2014).



# Endocrine Toxicity and Outcomes in Patients With Metastatic Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors

Suleiman I Al Ashi et al, J End Soc 2021

Factor	Overall (N = 551)		No endocrine toxicity (N = 453)		Endocrine toxicity (N = 98)		P-value
	N	Statistics	N	Statistics	N	Statistics	
Age	551	67.4 ± 13.3	453	67.8 ± 13.5	98	65.7 ± 12.0	0.16 <sup>d</sup>
Gender	551		453		98		0.37 <sup>c</sup>
Male		359 (65.2)		299 (66.0)		60 (61.2)	
Female		192 (34.8)		154 (34.0)		38 (38.8)	
BMI	551	26.5 ± 6.1	453	26.4 ± 5.9	98	27.4 ± 6.9	0.15 <sup>b</sup>
Race	547		450		97		0.086 <sup>c</sup>
White		493 (90.1)		402 (89.3)		91 (93.8)	
Black		31 (5.7)		30 (6.7)		1 (1.03)	
Other		23 (4.2)		18 (4.0)		5 (5.2)	
Cancer type treated							
Breast	551	8 (1.5)	453	6 (1.3)	98	2 (2.0)	0.64 <sup>d</sup>
Prostate	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Bladder	551	47 (8.5)	453	37 (8.2)	98	10 (10.2)	0.51 <sup>c</sup>
Renal cell carcinoma	551	68 (12.3)	453	54 (11.9)	98	14 (14.3)	0.52 <sup>c</sup>
Colon	551	2 (0.36)	453	2 (0.44)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Pancreatic	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Esophageal	551	2 (0.36)	453	2 (0.44)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Gastric	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Brain	551	4 (0.73)	453	4 (0.88)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Melanoma	551	96 (17.4)	453	66 (14.6)	98	30 (30.6)	<0.001 <sup>c</sup>
Small cell lung cancer	551	18 (3.3)	453	17 (3.8)	98	1 (1.02)	0.22 <sup>d</sup>
Non-small cell lung cancer	551	246 (44.6)	453	212 (46.8)	98	34 (34.7)	0.029 <sup>d</sup>
Sarcoma	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Thyroid cancer	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Testicular	551	1 (0.18)	453	1 (0.22)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Others (detail)	551	27 (4.9)	453	24 (5.3)	98	3 (3.1)	0.45 <sup>d</sup>
Lymphoma	551	18 (3.3)	453	16 (3.5)	98	2 (2.0)	0.75 <sup>d</sup>
Leukemia	551	1 (0.18)	453	0 (0.00)	98	1 (1.02)	0.18 <sup>d</sup>
Ovarian	551	9 (1.6)	453	8 (1.8)	98	1 (1.02)	0.99 <sup>d</sup>
Oropharyngeal carcinoma	551	10 (1.8)	453	9 (2.0)	98	1 (1.02)	0.99 <sup>d</sup>

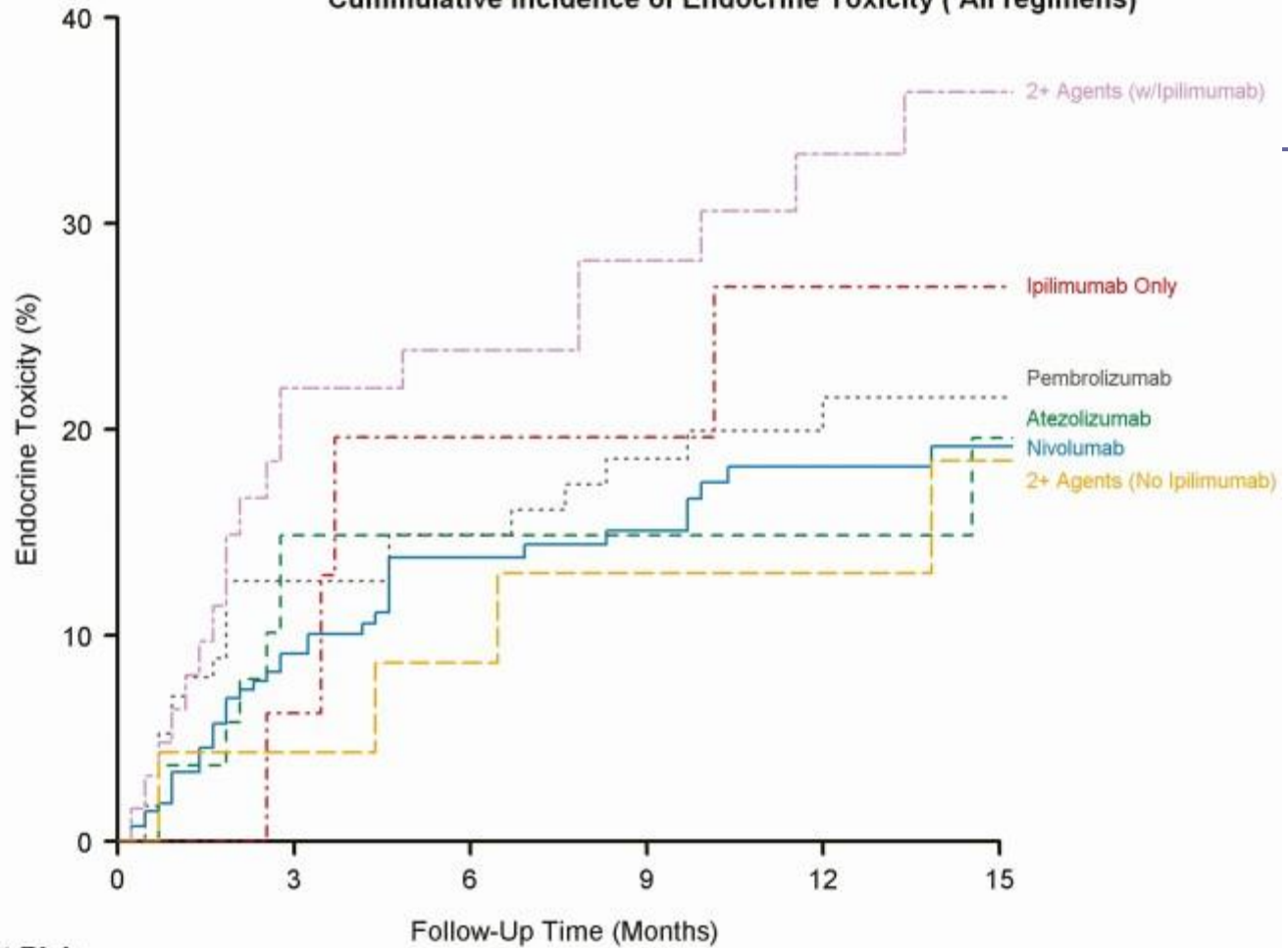
# Endocrine Toxicity and Outcomes in Patients With Metastatic Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors

Suleiman I Al Ashji et al, J End Soc 2021

17.8%

Factor	Overall (N = 551)		No endocrine toxicity (N = 453)		Endocrine toxicity (N = 98)		P-value
	N	Statistics	N	Statistics	N	Statistics	
Age	551	67.4 ± 13.3	453	67.8 ± 13.5	98	65.7 ± 12.0	0.16 <sup>d</sup>
Gender	551		453		98		0.37 <sup>c</sup>
Male		359 (65.2)		299 (66.0)		60 (61.2)	
Female		192 (34.8)		154 (34.0)		38 (38.8)	
BMI	551	26.5 ± 6.1	453	26.4 ± 5.9	98	27.4 ± 6.9	0.15 <sup>b</sup>
Race	547		450		97		0.086 <sup>c</sup>
White		493 (90.1)		402 (89.3)		91 (93.8)	
Black		31 (5.7)		30 (6.7)		1 (1.03)	
Other		23 (4.2)		18 (4.0)		5 (5.2)	
Cancer type treated							
Breast	551	8 (1.5)	453	6 (1.3)	98	2 (2.0)	0.64 <sup>d</sup>
Prostate	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Bladder	551	47 (8.5)	453	37 (8.2)	98	10 (10.2)	0.51 <sup>c</sup>
Renal cell carcinoma	551	68 (12.3)	453	54 (11.9)	98	14 (14.3)	0.52 <sup>c</sup>
Colon	551	2 (0.36)	453	2 (0.44)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Pancreatic	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Esophageal	551	2 (0.36)	453	2 (0.44)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Gastric	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Brain	551	4 (0.73)	453	4 (0.88)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Melanoma	551	96 (17.4)	453	66 (14.6)	98	30 (30.6)	<0.001 <sup>c</sup>
Small cell lung cancer	551	18 (3.3)	453	17 (3.8)	98	1 (1.02)	0.22 <sup>d</sup>
Nonsmall cell lung cancer	551	246 (44.6)	453	212 (46.8)	98	34 (34.7)	0.029 <sup>d</sup>
Sarcoma	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Thyroid cancer	551	0(0.00)	453	0(0.00)	98	0(0.00)	N/A
Testicular	551	1 (0.18)	453	1 (0.22)	98	0 (0.00)	0.99 <sup>d</sup>
Others (detail)	551	27 (4.9)	453	24 (5.3)	98	3 (3.1)	0.45 <sup>d</sup>
Lymphoma	551	18 (3.3)	453	16 (3.5)	98	2 (2.0)	0.75 <sup>d</sup>
Leukemia	551	1 (0.18)	453	0 (0.00)	98	1 (1.02)	0.18 <sup>d</sup>
Ovarian	551	9 (1.6)	453	8 (1.8)	98	1 (1.02)	0.99 <sup>d</sup>
Oropharyngeal carcinoma	551	10 (1.8)	453	9 (2.0)	98	1 (1.02)	0.99 <sup>d</sup>

Cummulative Incidence of Endocrine Toxicity ( All regimens)



Number at Risk	0	3	6	9	12	15
Nivolumab	275	200	144	118	94	80
Atezolizumab	54	36	28	23	22	17
Pembrolizumab	117	86	71	63	50	40
Ipilimumab Only	16	14	11	11	10	10
2+ Agents (w/Ipilimumab)	63	44	38	32	24	19
2+ Agents (No Ipilimumab)	23	22	21	18	17	15



Endocrine toxicity subtype	Overall number	Symptomatic patients, n (%)
Primary hypothyroidism	45	25 (55)
Thyroiditis	29	17 (58,6)
Primary adrenal insufficiency	1	1 (100)
Hypophysitis	9	7 (77,7)
Secondary hypothyroidism	11	9 (81,8)
Secondary adrenal insufficiency	14	13 (92,8)
Central hypogonadism	5	5 (100)
New onset insulin-dependent DM	2	1 (50)

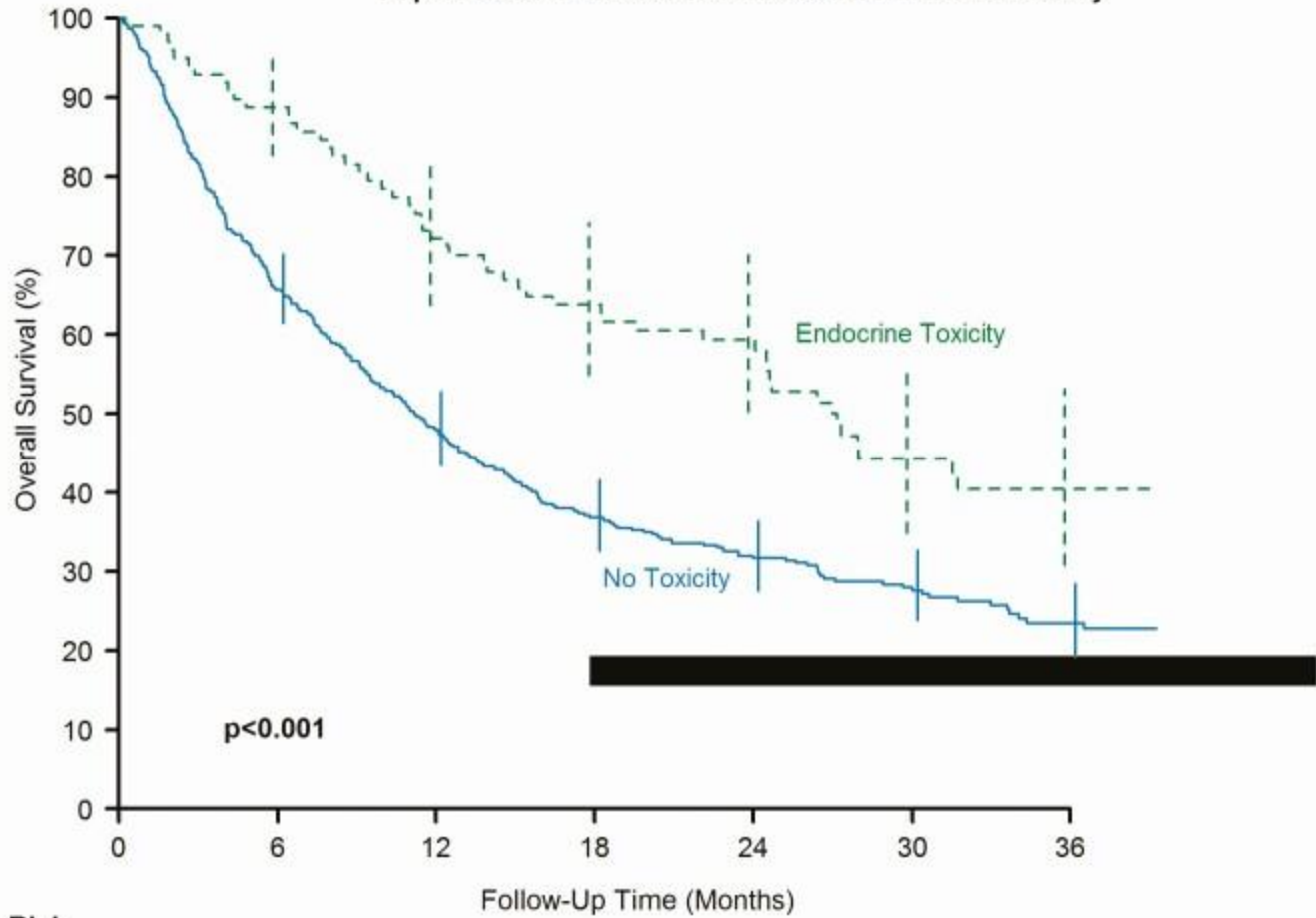
Abbreviation: DM, diabetes mellitus

Pacientes (%) afectados por diversos subtipos de EAir endocrinos y distribución por pauta de tratamiento

Factor	Overall (N = 98)	Nivolumab (N = 41)	Atezolizumab (N = 8)	Pembrolizumab (N = 21)	Ipilimumab only (N = 5)	2+ agents, including Ipilimumab (N = 19)	2+ agents, not including Ipilimumab (N = 4)	P-value
Endocrine toxicity	98 (17.8)	41 (14.8)	8 (14.8)	21 (17.9)	5 (29.4)	19 (30.2)	4 (16.7)	0.058 <sup>a</sup>
Primary hypothyroidism	45 (45.9)	25 (60.9)	3 (37.5)	8 (38.1)	0 (0.00)	6 (31.6)	3 (75.0)	<b>0.031<sup>b</sup></b>
Thyrotoxicosis, undetermined mechanism	6 (5,1)	2 (4,9)	1 (12,5)	1 (4,8)	1 (20,0)	0 (0,00)	1 (25,0)	0,20 <sup>b</sup>
Primary adrenal insufficiency	1 (1,02)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (5,3)	0 (0,00)	0,38 <sup>b</sup>
Hypophysitis	9 (9,2)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (4,8)	2 (40,0)	6 (31,6)	0 (0,00)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
New onset DM/hyperglycemia	2 (2,0)	1 (2,4)	0 (0,00)	1 (4,8)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,99 <sup>b</sup>
Other	1 (1,02)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (5,3)	0 (0,00)	0,38 <sup>b</sup>
Secondary adrenal insufficiency	14 (14,3)	2 (4,9)	0 (0,00)	3 (14,3)	3 (60,0)	6 (31,6)	0 (0,00)	<b>0,005<sup>b</sup></b>
Secondary hypothyroidism	11 (11,2)	1 (2,4)	0 (0,00)	2 (9,5)	3 (60,0)	5 (26,3)	0 (0,00)	<b>0,003<sup>b</sup></b>
Thyroiditis (first hyperthyroid and then hypothyroid)	29 (29,6)	11 (26,8)	4 (50,0)	9 (42,8)	1 (20,0)	4 (21,0)	0 (0,00)	0,15 <sup>b</sup>
Central hypogonadism	5 (5,1)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (4,8)	2 (40,0)	2 (10,5)	0 (0,00)	<b>0,016<sup>b</sup></b>
Hypoprolactinemia	2 (2,0)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (4,8)	1 (20,0)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,12 <sup>b</sup>
GH deficiency	2 (2,0)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (10,5)	0 (0,00)	0,22 <sup>b</sup>
Central DI	1 (1,02)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (5,3)	0 (0,00)	0,38 <sup>b</sup>

Abbreviations: DI, diabetes insipidus; DM, diabetes mellitus; GH, growth hormone.

Kaplan-Meier Plot of Survival Based on Endocrine Toxicity



Number at Risk		0	6	12	18	24	30	36
No Toxicity	453	292	212	158	115	70	34	
Endocrine Toxicity	98	86	69	61	45	27	16	

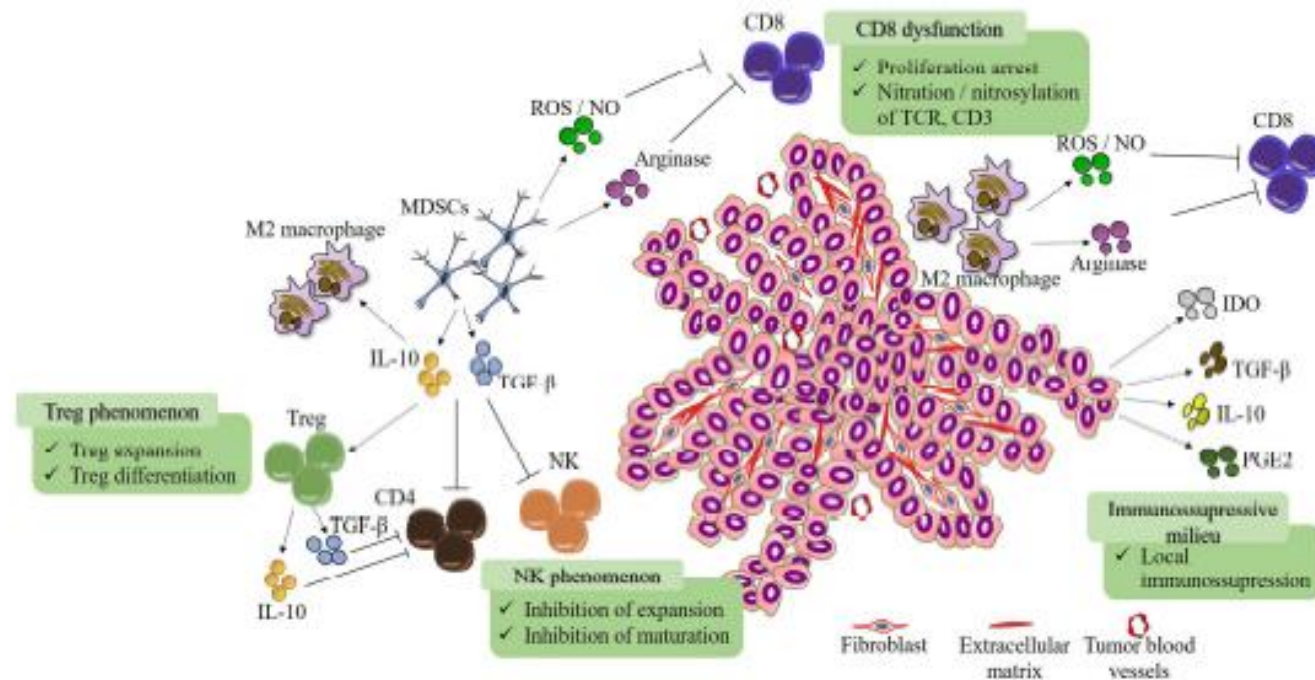
# *Posibles aplicaciones de ICIs en tumores endocrinos/ neuroendocrinos*

---

- ❑ Cáncer de tiroides (diferenciado, anaplásico, medular)
- ❑ Cáncer de corteza suprarrenal
- ❑ Feocromocitoma/paraganglioma
- ❑ Cáncer de paratiroides
- ❑ PIT-NET
- ❑ TNE pancreáticos

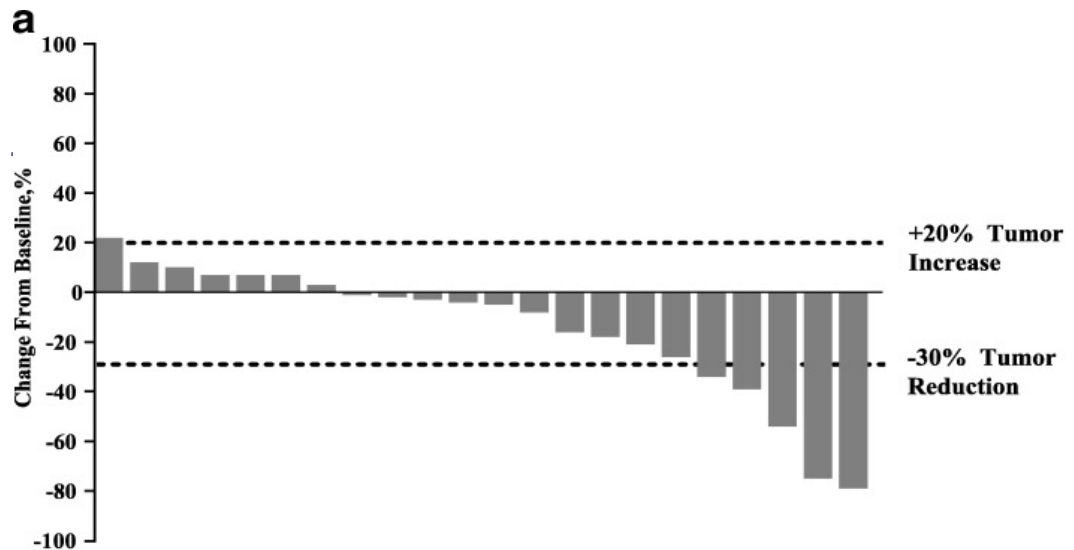
# Cáncer de tiroides

(diferenciado, anaplásico, medular)



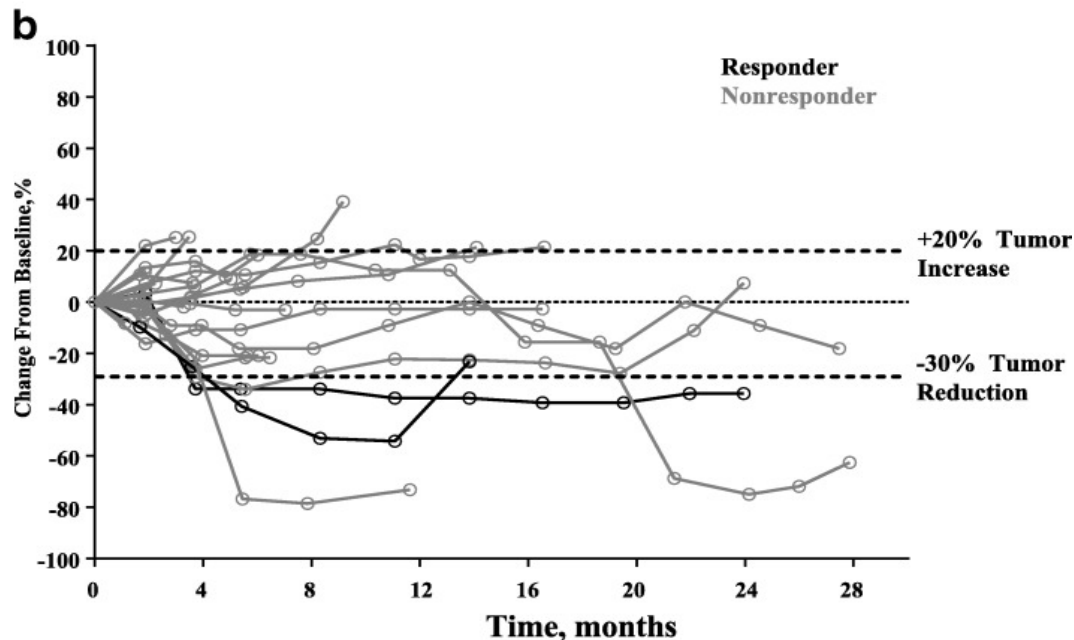
- ✓ El CT es un modelo adecuado para estudiar los fenómenos inmunes de la interfase tumor≈tejido sano que condicionan la progresión tumoral
- ✓ CDT, CAT y CMT tienen perfiles de inmunidad diferentes que pueden emplearse para seleccionar terapias
- ✓ La expresión de diversas moléculas inhibitoras inmunes en el CT puede tener valor pronóstico

# Experiencia en CDT



Estudio Fase 1: PMB en 22 pacientes con CDT avanzado, refractario a trat. estandard, y PD-L1+

Resultado: 2 RP, 13 E, 7 P, no exitus, con 31 meses de mediana de seguimiento





# Experiencia en CAT

Table 2. Ongoing clinical trials about PD-1/PD-L1 inhibitor used for ATC patients

Trial	Intervention	Phase	Estimated enrollment	Estimated completion date (month/year)
NCT03122497	durvalumab tremelimumab SBRT	I	12	5/2020
NCT02688608	Pembrolizumab Pembrolizumab Chemotherapy	II	20	10/2020
NCT03211117	IMRT With or without surgery	II	3	12/2019
NCT02936102	PDR001 FAZ053	I	155 (Comprise a cohort of ATC patients)	2/2020
NCT03181100	Atezolizumab Chemotherapy	II	50	7/2023
NCT03246958	Nivolumab Ipilimumab	II	54	3/2025
NCT02404441	PDR001	II	319 (Comprise a cohort of ATC patients)	5/2020

SBRT: Stereo-tactic Body Radiation Therapy; IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy.

## Resultados de experiencia clínica:

- 12 pacientes con PMB + ITKs: 5 RP, 4 E, 3 P
- 3 pacientes con PMB + ITKs: 100% exitus a los 6 meses
- 8 pacientes (CAT/CTPD) con PMB + lenv: 4 RC, 1 E, 1 P. Mejor respuesta si mayor índice de mutacion de PD-L1

# Experiencia en CMT: datos iniciales

---

- ❑ Escasa experiencia, siempre en pacientes con CMT avanzado, refractario a tratamientos establecidos o bien con efectos adversos graves.
- ❑ 1 caso de CMT recidivante en progresión tras ITKs y vacuna aCEA. Trat. con avelumab. Tumor estable + respuesta bioquímica. Trat. interrumpido por pancreatitis.
- ❑ Estudio fase II de ipilimumab + nivolumab en CT avanzado, que incluyó 7 CMT en progresión tras ITKs. No hubo respuesta

# Experiencia en CMT: ensayos clínicos actualmente en marcha

TABLE 2 | Registered clinical trials evaluating FDA-approved immune checkpoint inhibitors in medullary thyroid carcinoma.

ClinicalTrials.gov Identifier	Molecule	Trial name	Study phase	Medical condition under investigation	Assigned intervention	Primary outcome(s)	Estimated enrollment, n	Estimated study completion date	Trial status
NCT03753919	Durvalumab	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Progressive, Refractory Advanced Thyroid Carcinoma - The DUTHY Trial	Phase II	Metastatic thyroid cancer, including differentiated thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma, and anaplastic thyroid cancer	Durvalumab 1500 mg plus tremelimumab 75 mg every 4 weeks up to 4 cycles followed by durvalumab 1500 mg every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or patients' decision. Cohort 2 is composed by patients affected by advanced medullary thyroid carcinoma	Progression-free survival rate at 6 months (time frame: 6 months) according to RECIST 1.1 criteria. Overall survival rate at 6 months (time frame: 6 months)	48	July 2021	Recruiting
NCT03248558	Nivolumab +Ipilimumab	A Phase 2 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in RAI Refractory, Aggressive Thyroid Cancer With Exploratory Cohorts in Medullary and Anaplastic Thyroid Cancer	Phase II	Thyroid cancer (radioiodine refractory, aggressive thyroid cancer with exploratory cohorts in medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid cancer)	Arm I: ipilimumab will be administered via IV infusion, starting two weeks after nivolumab alone. Arm II: nivolumab will be administered via IV infusion, starting two weeks after ipilimumab alone	Radiographic response rate (time frame: 2 years), as determined by RECIST v1.1 (partial response+complete response)	50	March 2025	Active, not recruiting
NCT04514484	Nivolumab	Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV Infection	Phase I	17 listed advanced, refractory, or metastatic solid tumors, including medullary thyroid carcinoma	Patients receive cabozantinib on days 1-28 and nivolumab on day 1. Cycles repeat every 28 days for up to 1 year or 1 year after a partial response is achieved, or 6 months after a complete response is achieved in the absence of disease progression or unacceptable toxicity	Incidence of dose-limiting toxicities (time frame: 28 days), defined during cycle 1 of therapy	18	November 2025	Recruiting
NCT03072160	Pembrolizumab	Phase I Trial of Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Cancer	Phase II	Medullary thyroid carcinoma	Pembrolizumab 200 mg will be administered as a 30 minute IV infusion every 3 weeks for two years	Determine whether a PD-1 inhibitor will permit a decline in calcitonin levels or response on imaging (time frame: one year)	17	November 2019	Completed (Results submitted)
NCT03012650	Pembrolizumab	Secured Access to Pembrolizumab for Patients With Selected Rare Cancer Types	Phase II	Sarcoma, ovarian neoplasm, central nervous system neoplasm, thyroid neoplasm (including medullary thyroid carcinoma), neuroendocrine carcinoma, germ cell and embryonal neoplasm, NK/T-cell lymphoma	Pembrolizumab 200 mg on day 1 of every 21 day cycle	Objective response rate (time frame: measured at the first scheduled disease assessment following study treatment initiation (day 84 ± 7 days) according to RECIST v1.1)	250	December 2023	Recruiting

# Neoplasias de la corteza suprarrenal

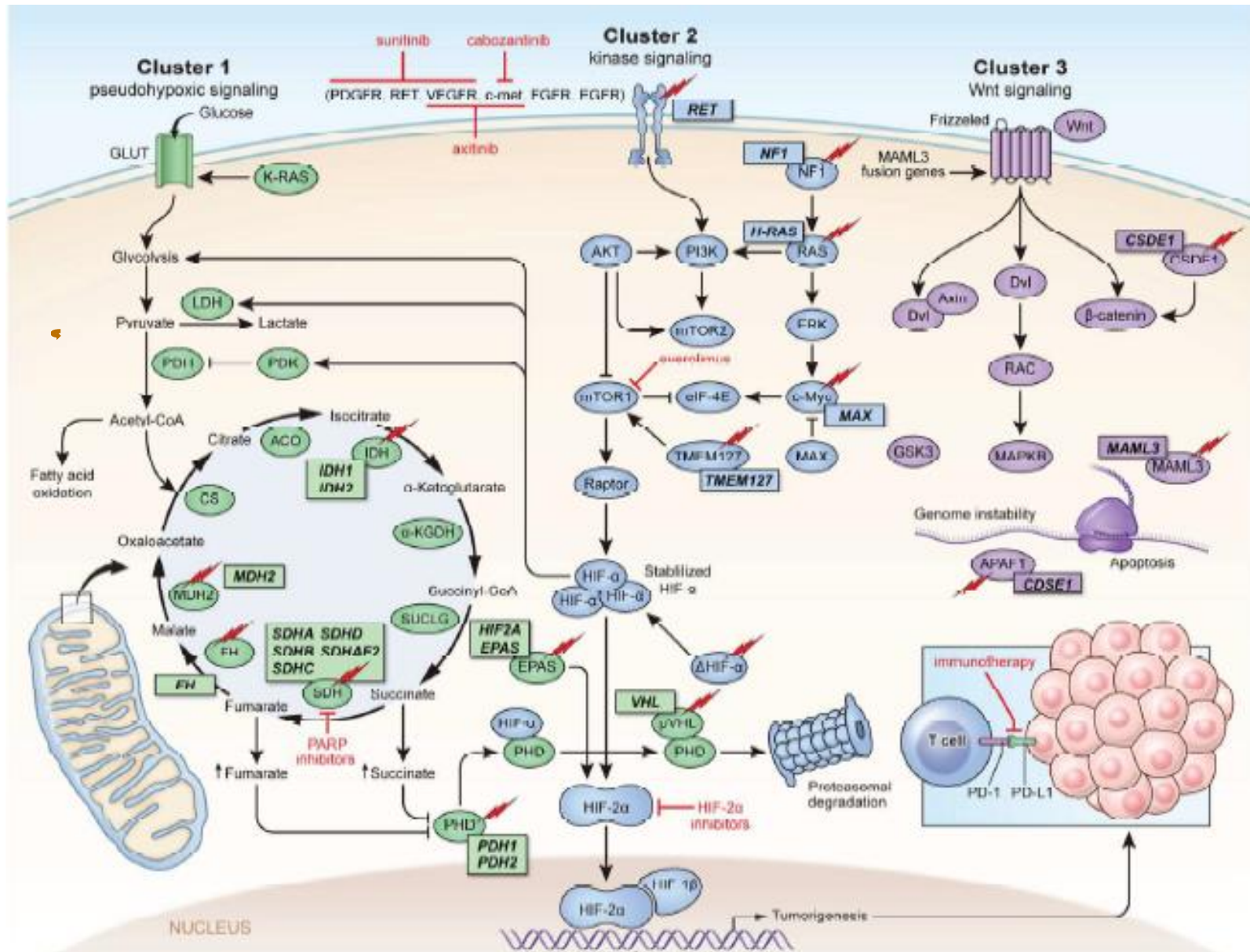
## Datos preliminares:

- ↪ *no se ha encontrado asociación entre expresión de PD-L1 en el tumor o en las células inmunes circundantes y agresividad*
- ↪ *una mayor expresión de VISTA (Ig supresora de la activación de linfocitos T) se ha asociado con mayor riesgo de progresión y con mortalidad global*

## Resultados clínicos en neoplasias avanzadas:

- ▣ Avelumab + mitotane: RP en 3/50 casos
- ▣ Nivolumab: sin respuesta en 10 casos
- ▣ Pembroliz.: 5/16 casos estables a las 27 semanas  
39 casos, 39% RP o EE  
(en ambos: PD-L1 en general negativo, y no predictivo)
- ▣ Ipilimumab+nivolumab: 16 casos, RP+EE en sólo 6%
- ▣ Pembroliz. + mitotane: 6 casos, 2 estabilizaciones prolongadas
- ▣ Pembroliz. + lenvatinib: casos aislados con algunas respuestas positivas prolongadas

# Experiencia en feocromocitoma/paraganglioma



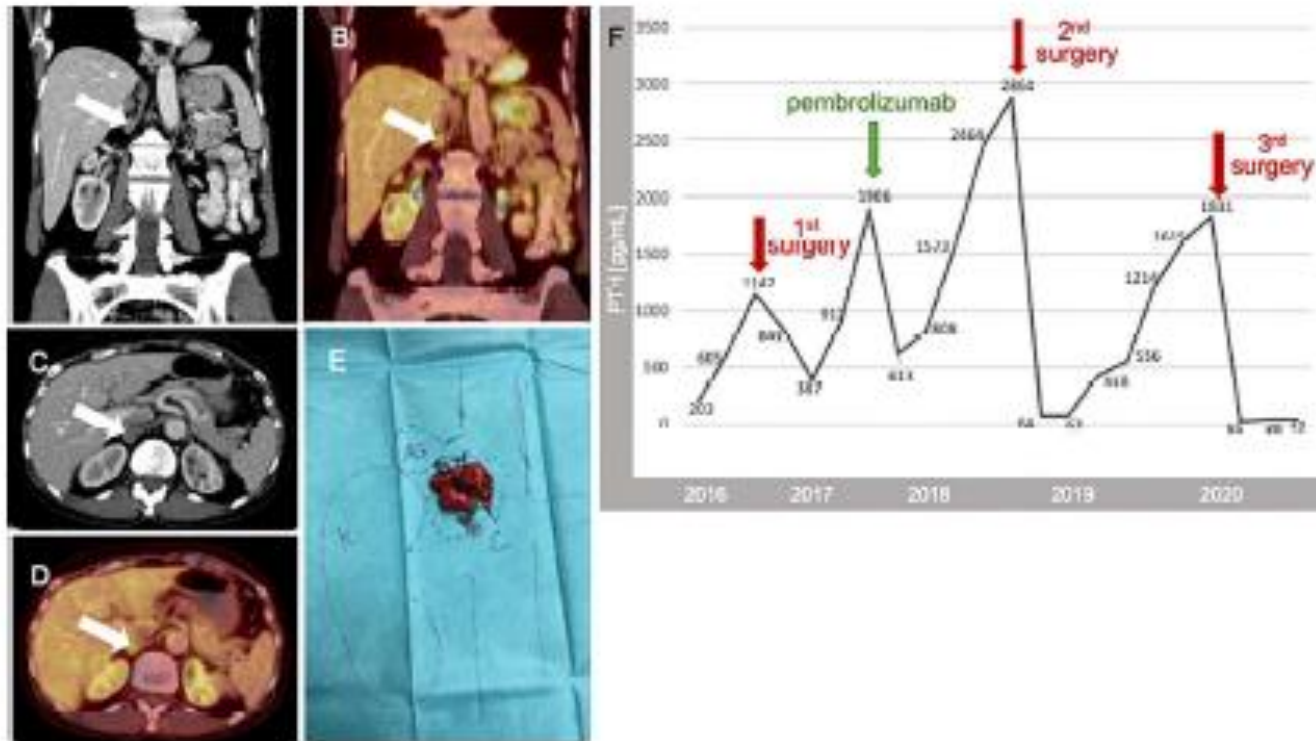




# Experiencia en feocromocitoma/paraganglioma

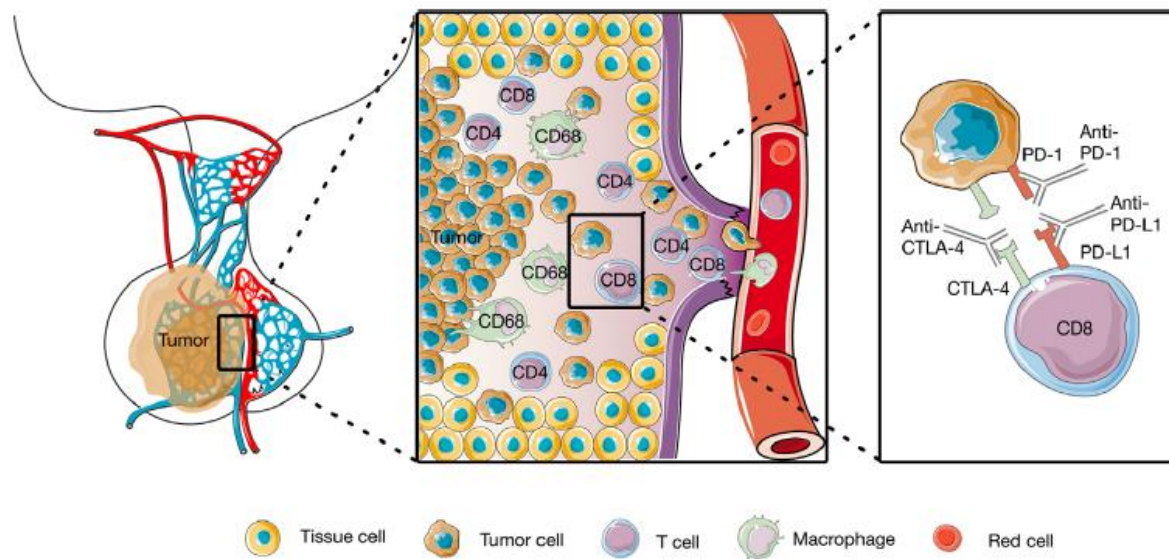
- **Ensayo fase II pembrolizumab 200 mg/3 semanas:**  
11 pacientes (Feo, Pg abdominal o cabeza y cuello)  
40% estables a las 27 semanas.  
No asociación de respuesta con PD-L1.  
Beneficio evidente en 2 casos: 1 no secretor y 1 secretor (gran respuesta tumoral y bioquímica, pero progresión a los 3 meses)
- **Ensayo fase II nivolumab + ipilimumab:** sólo se incluyeron 2 pacientes, 1 sin respuesta y 1 estable a los 2 años.

# Experiencia en cáncer de paratiroides: recidiva ganglionar (PD-L1 negativa) tras remisión prolongada post-Q<sub>x</sub> + RDT



**FIGURE 3** | CT Imaging (A, C), 12/2019), [<sup>18</sup>F]FDG-PET-CT (B, D), (white arrows mark the tumor), photography surgery 01/2020 E; K, Kidney; VC, Vena cava; AG, adrenal gland; PTH course is shown as time scale from the beginning of treatment in our hospital 2016 up to 2020. In this period, we performed three abdominal surgeries (red arrow) and the beginning of therapy within Pembrolizumab (green arrow) (F).

# Experiencia en cáncer hipofisario



**FIGURE 1** | Tumor immune microenvironment of pituitary tumors and of Working model of anti-PD1 and anti-CTLA4. The CD4+, CD8+, and CD68+ cells were identified in pituitary tumors, and anti-PD1 and anti-CTLA4 rescue T cell anti-tumor effector functions.

- En estudios preclínicos y en muestras de tumores la expresión de PD-L1 y la infiltración linfocítica son mayores en las lesiones más agresivas y en los tumores funcionantes
- En la limitada experiencia clínica la respuesta a ICIs ha sido variable
- El tratamiento previo con TMZ, inductora de tumores hipermutados, podría mejorar la respuesta
- 2 ensayos fase II:
  - ✓ Nivo + Ipi en PIT-NET agresivos
  - ✓ Nivo + Ipi en tumores raros incluyendo PIT-NET



# Experiencia en cáncer hipofisario

- 1º report clínico: respuesta morfológica y bioquímica a ipilimumab + nivolumab de c.hipofisario secretor de ACTH metastásico, en progresión tras temozolomida (Lin et al, 2018)

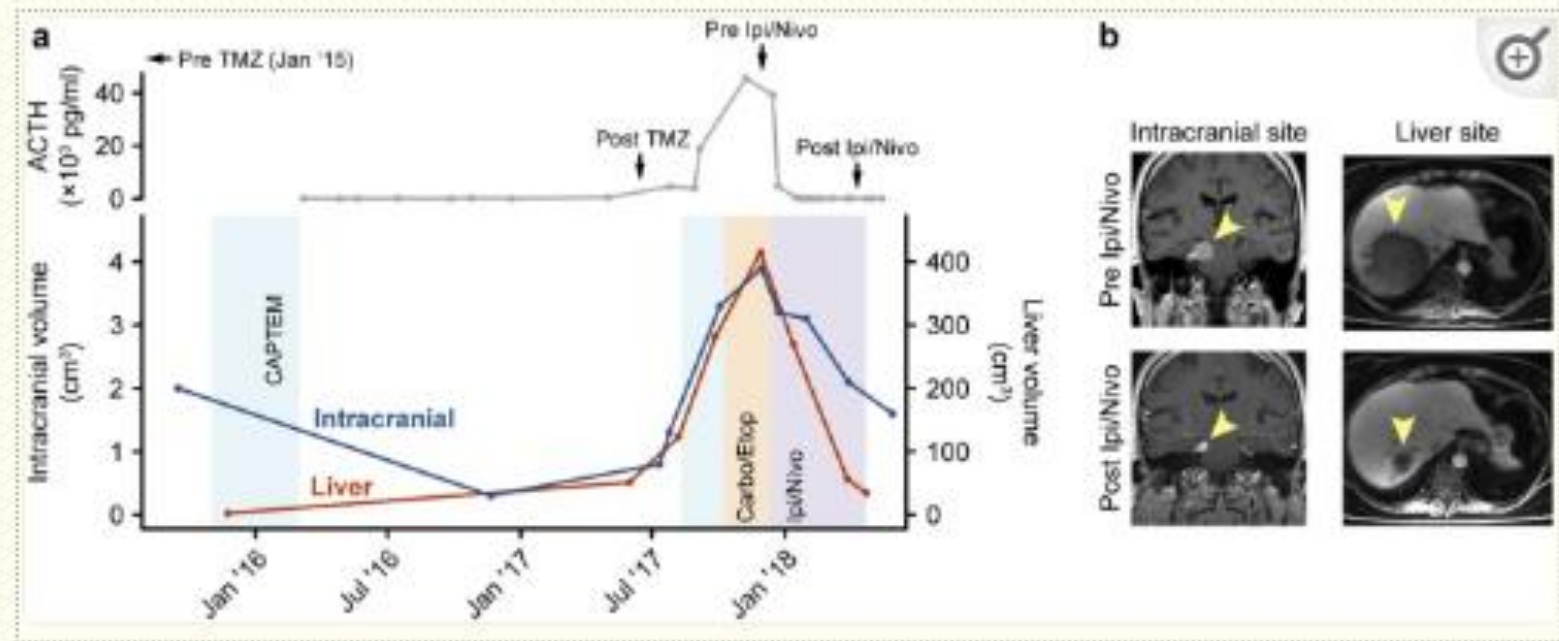
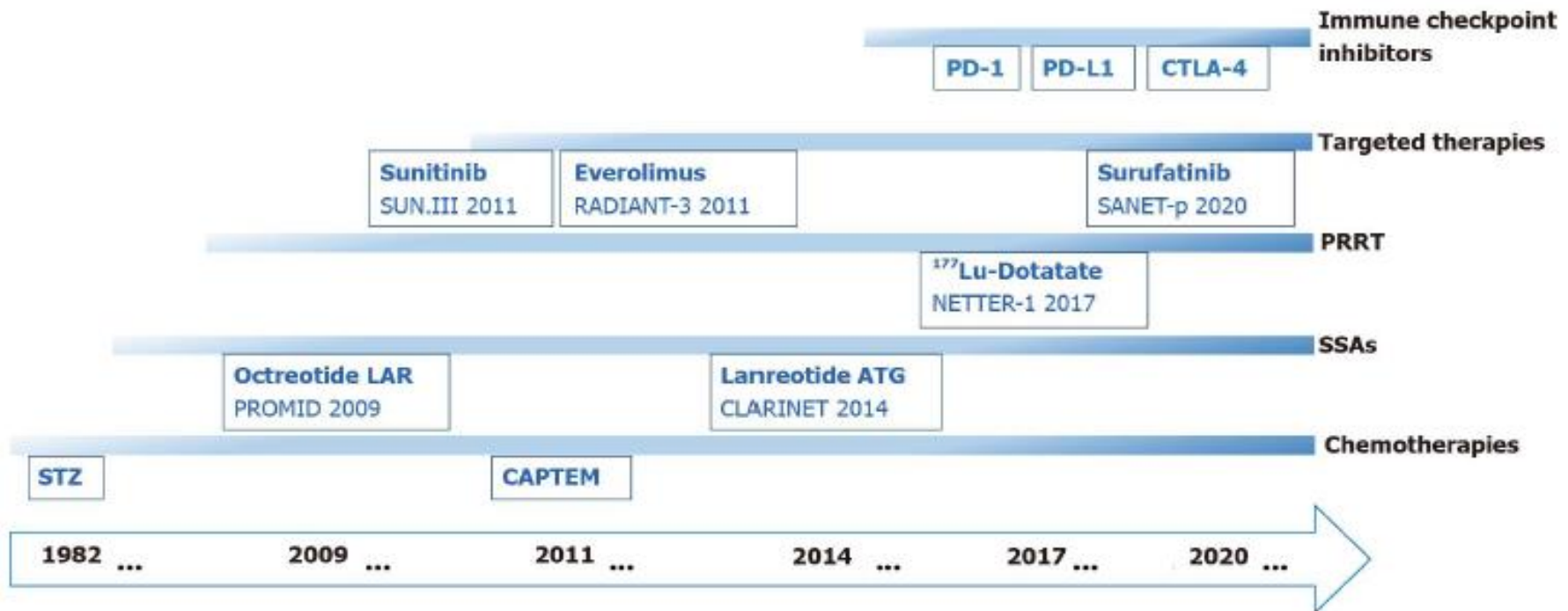


Figure 1.

(a) Volumetric measurements of the intracranial tumor and liver metastasis across the patient's clinical timeline and corresponding measurements of ACTH show response to treatment with immunotherapy. (b) MRI scans of the intracranial and liver sites before and after combination treatment with ipilimumab and nivolumab, mirroring response in (a). CAPTEM, capecitabine/TMZ; Carbo/Etop, carboplatin/etoposide; Ipi/Nivo, ipilimumab/nivolumab.



# Experiencia en TNE GEP: *datos clínicos iniciales*



- Fase I: toripalimab en TNEP, ORR 22%
- Fase II (Getne) durvalumab + tremelimumab en TNE GEP y pulmonares; ORR 6.3-9.1% en diferentes subtipos
- Fase II: ipilimumab + nivolumab en 20 pacientes con diferentes TNE; ORR 25%
- Diversas asociaciones con todos los otros tratamientos disponibles

# Experiencia en TNE: ensayos clínicos actualmente en marcha

**Table 1 Ongoing clinical trials of immune checkpoint inhibitors in combination with other therapies for the treatment of neuroendocrine neoplasms**

Drugs	Population	n	Phase	Primary outcomes	NCT number
Surufatinib + toripalimab vs FOLFIRI	NEC	194	III	OS	NCT05015621
Penpulimab + anlotinib	NET	150	II	ORR	NCT04207463
Pembrolizumab + liver-directed/PRRT	NET	32		ORR	NCT03457948
Nivolumab + chemotherapy	NEN G3	38	II	OS	NCT03980925
Toripalimab + FOLFSIM vs EP/EC	Advanced NEC	336	II/III	OS	NCT03992911
Nivolumab + ipilimumab + cabozantinib	PD-NET	30	II	ORR	NCT04079712
Pembrolizumab + lanreotide depot	GEP-NET	22	Ib/II	ORR	NCT03043664

FOLFIRI: Folinic acid, fluorouracil and irinotecan regimen; FOLFSIM: Simmtecan and 5-FU/LV regimen; EP: Etoposide and cisplatin regimen; EC: Etoposide and carboplatin regimen; PD-NET: Poorly differentiated neuroendocrine tumor; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival.



**XXV<sup>e</sup>**  
**Congrès de la**  
**Societat Catalana**  
**d'Endocrinologia**  
**i Nutrició**

Barcelona, 24 i 25 de novembre 2022

*muchas gracias.....*