

Endokrina biverkningar av biologiska läkemedel inom onkologi

Antonis Valachis

Universitetsöverläkare

Docent i Onkologi, Universitetssjukhuset Örebro

Disposition

- Biologiska läkemedel inom onkologi – definitioner, verkningsmekanismer och indikationer
- Endokrina biverkningar av små molekyler (kinashämmare)

Kinashämmare och tyreoidadysfunktion

mTOR-hämmare och hyperglykemi

PI3K-hämmare och hyperglykemi

- Endokrina biverkningar av immunterapi

Tyreoidadysfunktion

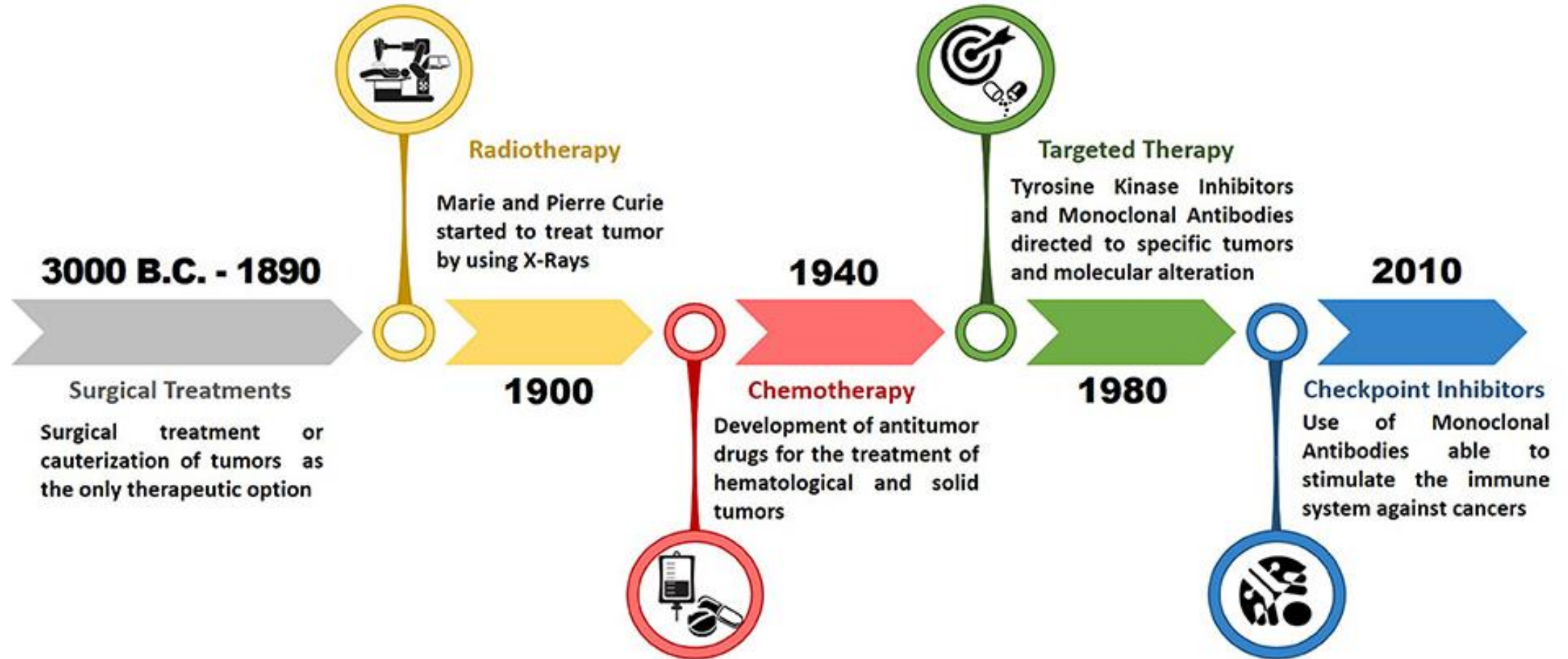
Hypofysit

Diabetes mellitus

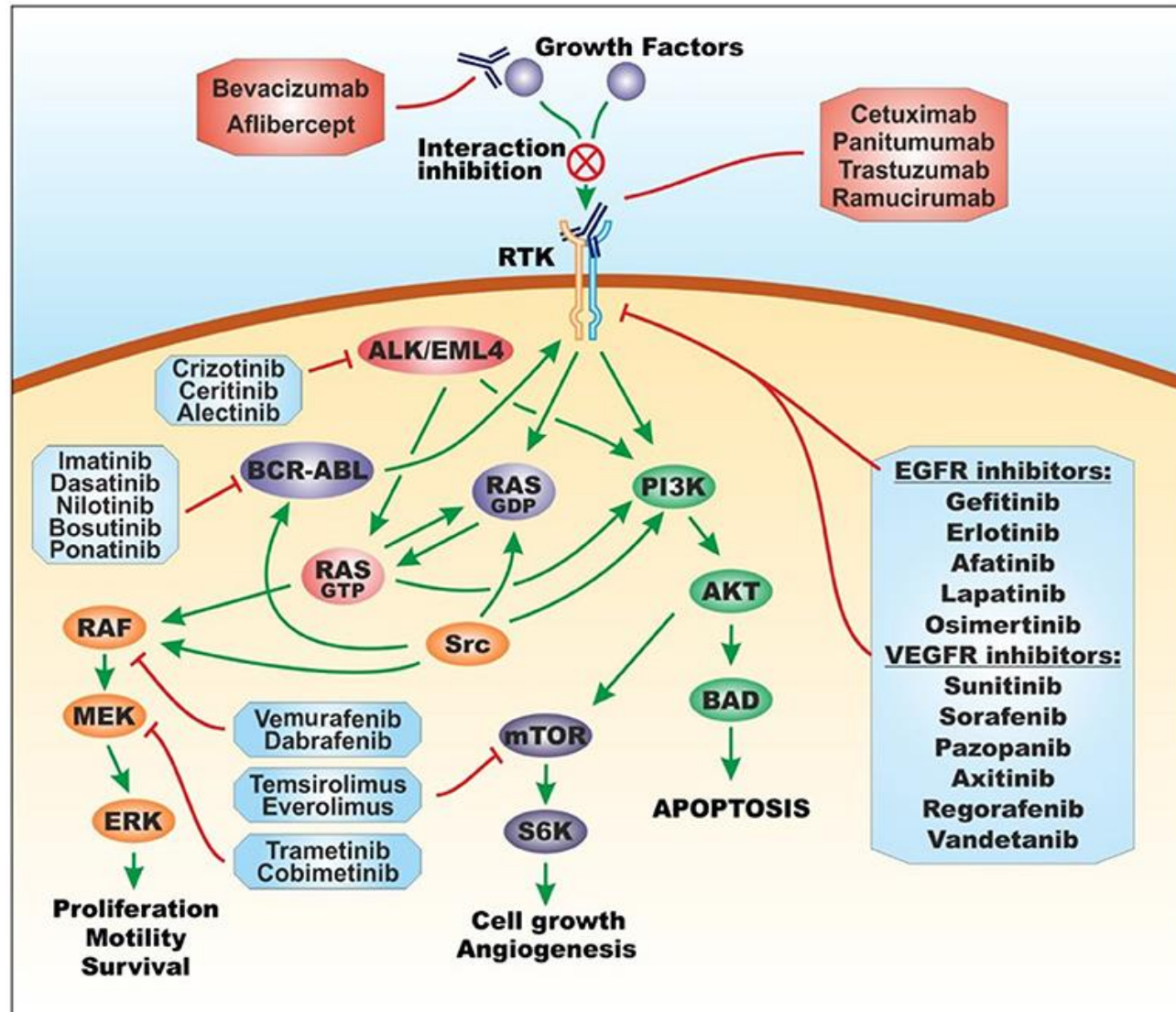
Binjurebarksinsufficiens

- Framtiden

Evolution av cancerbehandling



Målinriktade terapier inom onkologi



Målinriktade terapier inom onkologi

- Biologiska läkemedel (substanser från material med biologiskt ursprung)
 1. Monoklonala antikroppar mot ett specifikt mål (receptorer)
 2. Immunoterapier (cancerbehandling som involverar eller använder delar av immunsystemet)

Cytokiner, vacciner, onkolytiska virus, adoptiv cellterapi (T-celler "re-programmeras" ex vivo), monoklonala antikroppar (blockering av immunhämmande genvägar)

- Små molekyler (kemiska ämnen) som hämmar olika signalvägar

Olika läkemedel med liknande egenskaper:

- per os (oftast)
- hämmar enzymer (kinaser)
- resistensutveckling

Nomenklatur av målikriktade terapier

- Monoklonala antikroppar: "-mab"

Kimerisk human/mus: "-ximab"

Humaniserad: "-zumab"

Fullkomligt humaniserad: "-mumab"

- Små molekyler: "-ib"

Tyrosinkinashämmare: "-tinib"

Proteasomhämmare: "-zomib"

Cyklin-dependent kinashämmare: "-ciclib"

mTOR-hämmare: "-imus"

Behandlingsindikationer av målinriktade terapier inom onkologi

- Används vid olika typer av cancer som:

Neoadjuvant behandling (inför en definitiv behandling som t ex. kirurgi)

Adjuvant behandling (efter kirurgi som förebyggande behandling)

Behandling vid metastaserad cancersjukdom (bromsande)

- Monoklonala antikroppar: i kombination med cytostatika eller som enda behandling
- Små molekyler: som enda behandling (vid enstaka indikationer kan man kombinera 2 olika små molekyler eller kombinera med monoklonala antikroppar)

Endokrina biverkningar av små molekyler

Tyreoidedysfunktion vid behandling med små molekyler

- Två kliniska situationer:
 1. Thyreoidedysfunktion hos patienter med normal thyreoidafunktion innan behandlingsstart
 2. Behov av justering vid levaxinsubstituerad hypothyreos

Tyreoidedysfunktion under behandling I

- Upp till 40% beroende på typ av behandling
- Hälften av patienter har subklinisk hypotyreos
- Upp till 40% av patienter utvecklar först en tyreotoxikos som leder till hypotyreos
- Utveckling av tyreoidedysfunktion är oberoende av cancersjukdom

TKIs and risk of dysthyroidism (2013, JCEM, MB Lodish).

Risk of dysthyroidism	TKI
High	Sunitinib, Sorafenib, Imatinib
Moderate	Axitinib, Cabozantinib, Dasatinib, Erlotinib, Nilotinib, Pazopanib, Vandetanib
Not reported	Bosutinib, Crizotinib, Gefitinib, Lapatinib, Ruxolitinib, Vemurafenib

Tyreoidedysfunktion under behandling II

- Patofysiologisk mekanism: "vaskulär" tyroidit pga blockering av VEGFR-1 och PDGFR som leder till problem på blodflöde till tyreoidea
- Diagnos baserad närmare på TSH och inte på symtom (icke-specifika)
- Differentiell diagnostik: utredning för att utesluta andra orsaker till tyreotoxikos eller hypotyroidism kan övervägas
- Behandling av tyreotoxikos: symtomatisk (kortvarig fas)
- Behandling av hypotyreos med levaxin-substitution vid:

Symtomatiska patienter

TSH > 10 mIU/L

Tyreoidedysfunktion under behandling III

- Vad gör man med kinashämmare om tyreoidedysfunktion?

Man fortsätter med behandling (eventuell uppehåll om symtomatisk tyreotoxikos)

- Uppföljning:

TSH som baseline

TSH varje månad (dysfunktionen kommer oftast de första månaderna men det finns fall med dysfunktion senare också)

Druj D, et al. Ann Endocrinol 2018;79:569-73

- Tyreoidedysfunktion kan förbättras / normaliserats efter avslutad behandling
- Är tyreoidedysfunktion prediktiv för behandlingseffekt?

Sannolikt inte

Nearchou A, et al. Clin Genitourin Cancer 2015;13:280-286

Behov av justering vid levaxinsubstituerad hypothyreos

- Upp till 60% av patienter behöver dosjustering
- Patofysiologiska mekanismer:

Sämre absorption av levaxin från mag-tarmkanalen

Påverkan av intracellulär transporter och metabolism av levaxin

- Uppföljning varje månad under 3 månader och sedan var 3:e månad
- Dosjustering är också aktuell efter avslutad behandling med kinashämmare

mTOR-hämmare och hyperglykemi I

- mTOR-hämmare används inte i stor utsträckning inom onkologi (indikationer: metastaserad bröstcancer och njurcancer)
- Upp till 50% av patienter får hyperglykemi varav upp till 20% kommer att behöva behandling
- Incidence rate ratio för behandlingskrävande hyperglykemi är 5.25 (95% CI: 3.07 – 9.00)

Siverdran S et al. *Cancer Treat Rev* 2014;40:190-196

- Patofysiologiska mekanismer:

Minskning av insulin-dependent glukos upptag

Minskning av insulin-produktion från β -celler

Vergés B, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110:101-108

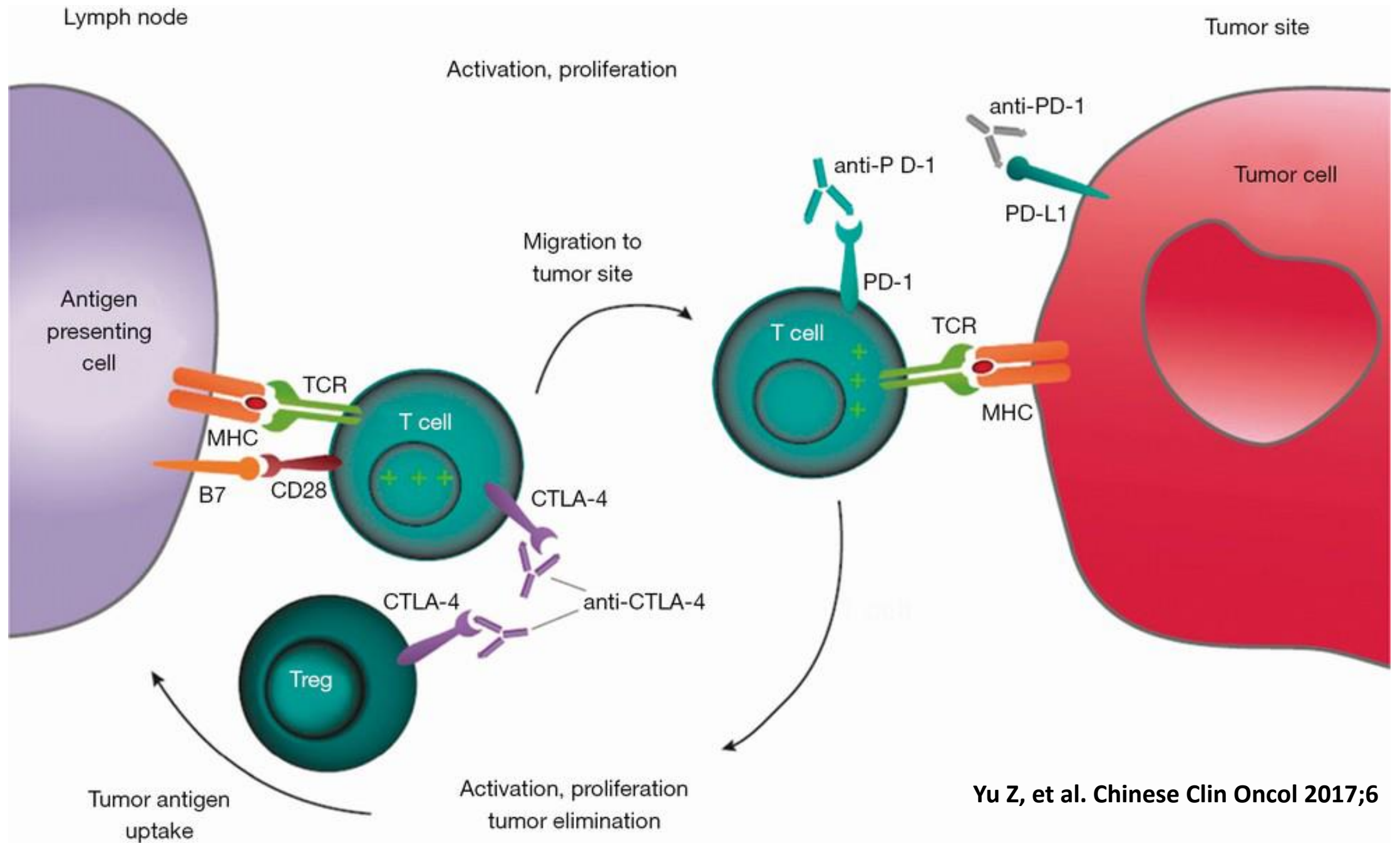
mTOR-hämmare och hyperglykemi II

- Uppföljning och behandling
 - fP-glukos och HbA1c vid baseline
 - fP-glukos varje månad (varannan vecka i början)
 - Vid diabetiker bör man individ-anpassa uppföljning och följa HbA1c var 3:e månad
 - Metformin är förstahandsval vid behandlingskrävande hyperglykemi
 - Vid avslutad behandling bör man fortsätta uppföljning för eventuell anpassning av dosering (risk för hypoglykemi)

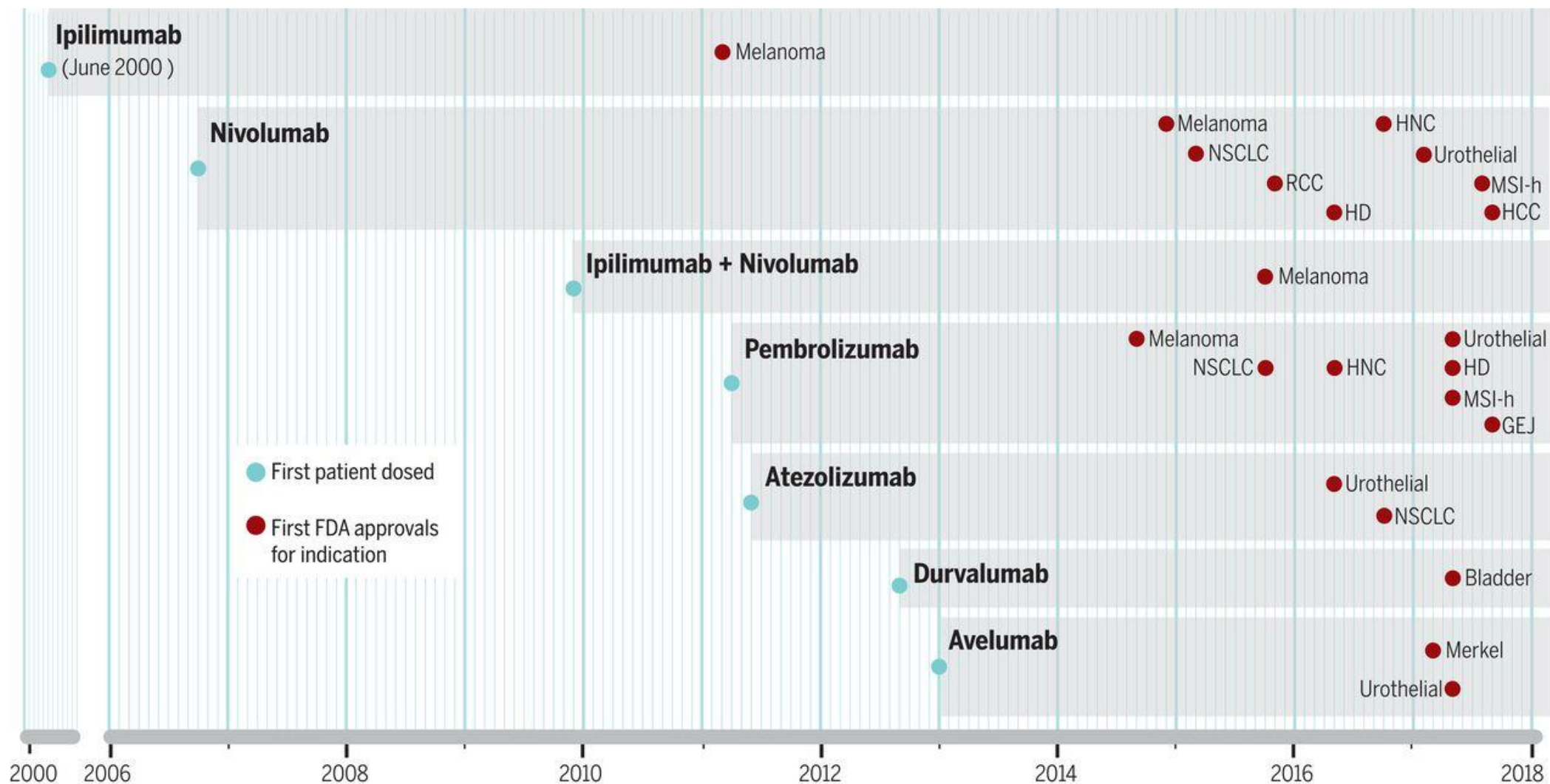
PI3K-hämmare och hyperglykemi

- Läkemedel på väg att bli godkända i Sverige (indikation: metastaserad bröstcancer med PIK3CA-mutation)
- Signalvägen som hämmas har en direkt koppling med mTOR
- Risk för hyperglykemi är högre än vid mTOR-hämmare (upp till 65%) varav 4% av patienter fick diabetisk ketoacidosis
- Liknande patofysiologiska mekanismer som vid mTOR-hämmare
- Utveckling av svår-reglerad diabetes var den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott pga toxicitet (6%)
- Behandling i första hand med metformin med tillägg av andra per os läkemedel och / eller insulin vid utebliven effekt

Endokrina biverkningar av immunterapi



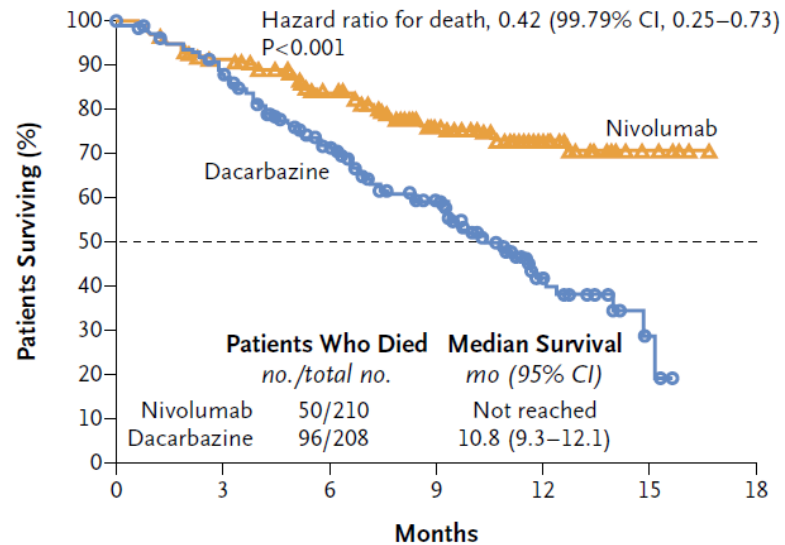
Indikationer för checkpoint-hämmare



Är immunterapi så effektiv vid cancer?

- Överlevnad vid 1:a linjens beh huvud-hals tumörer: 14.9 mån vs. 11.0 mån
- Överlevnad vid 1:a linjens beh melanom: 37.5 mån vs. 11.2 mån

A Overall Survival

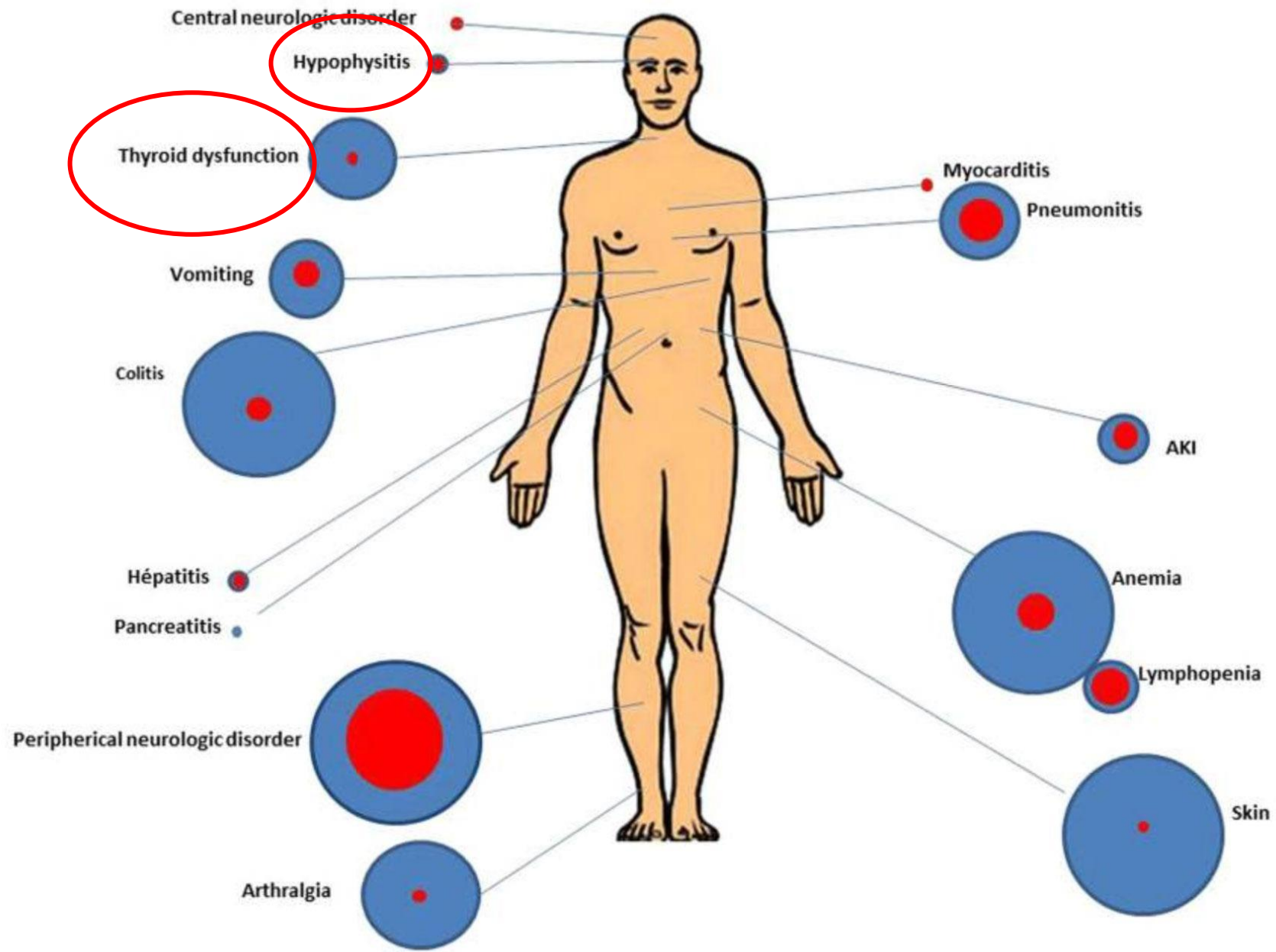


No. at Risk

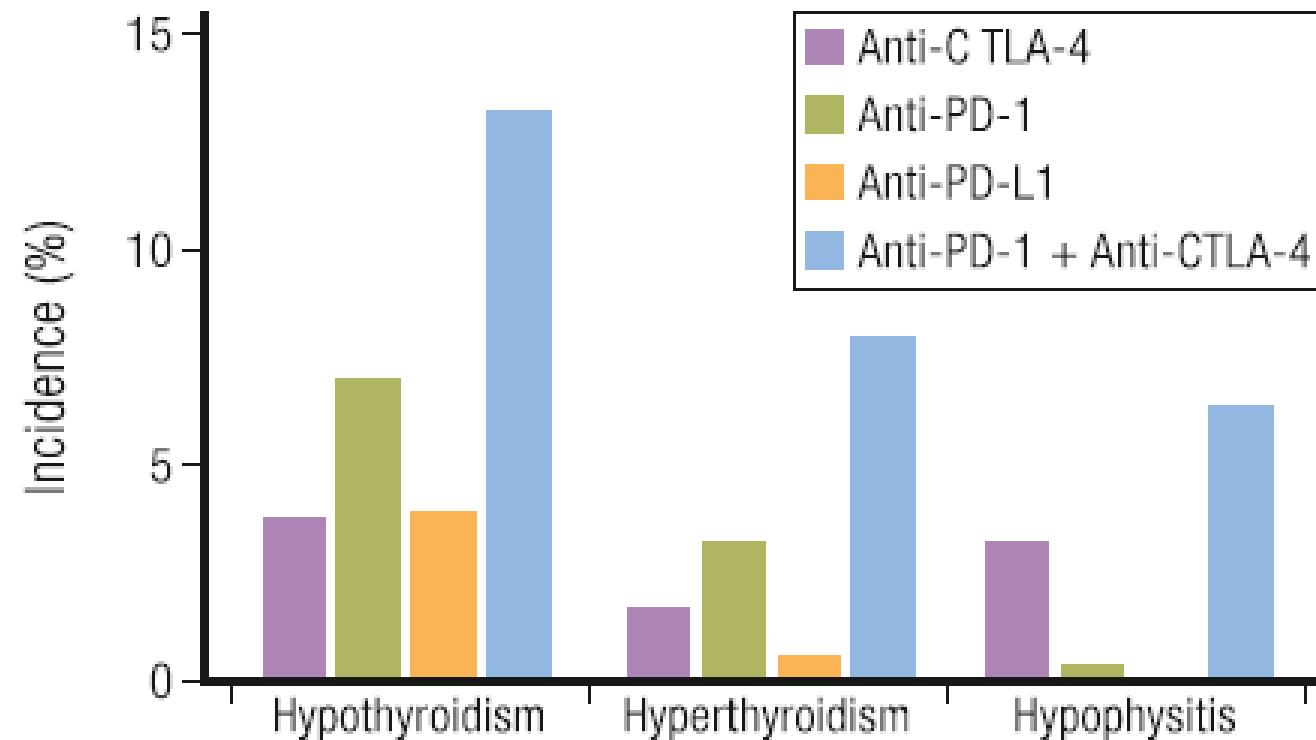
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

Biverkningar vid immunterapi

- Cirka 15-20 % av patienter utvecklar grad 2-4 biverkningar
- Risk för grad 2-4 biverkningar upp till 50% vid kombinationsimmunterapi
- Skiljer sig från cyto-biverkningar: immunrelaterade biverkningar (autoimmun karaktär)
- Kan komma relativt snabb efter insättning av immunterapi upp till några månader efter avslutad immunterapi (uppföljning upp till 6 månader efter avslutad behandling)
- Informera noggrant; Upptäck tidigt; behandla rätt

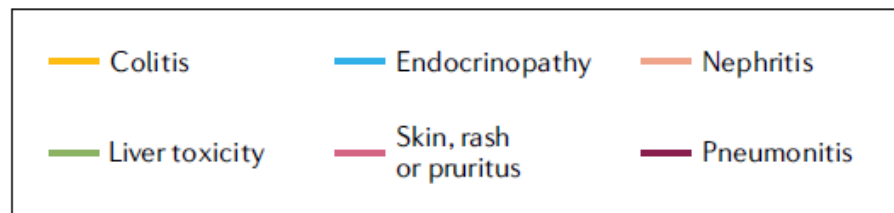
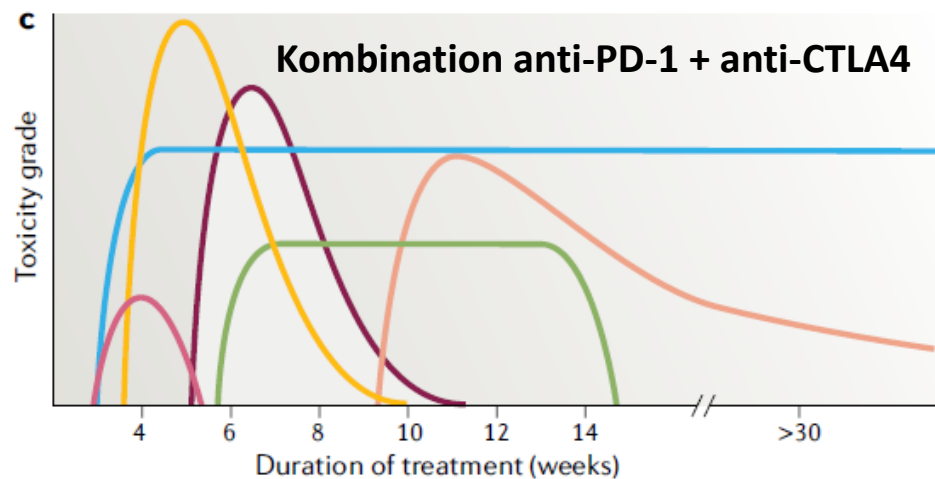
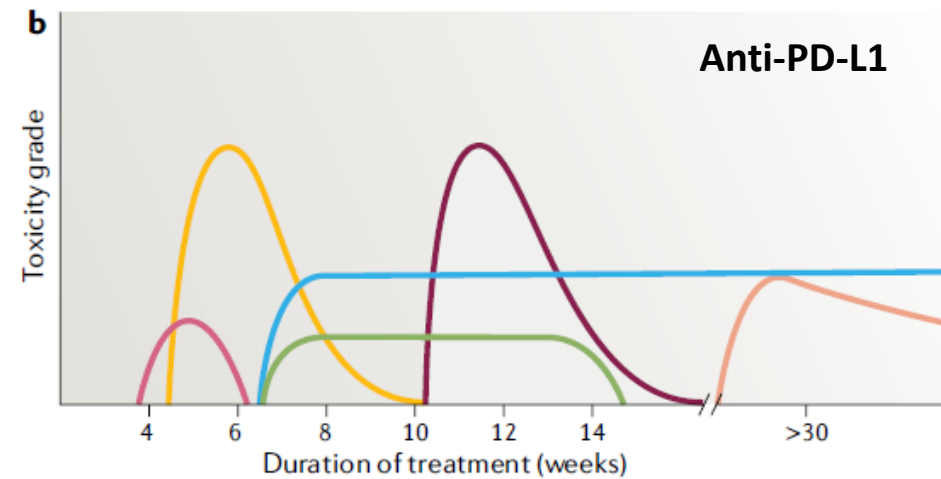
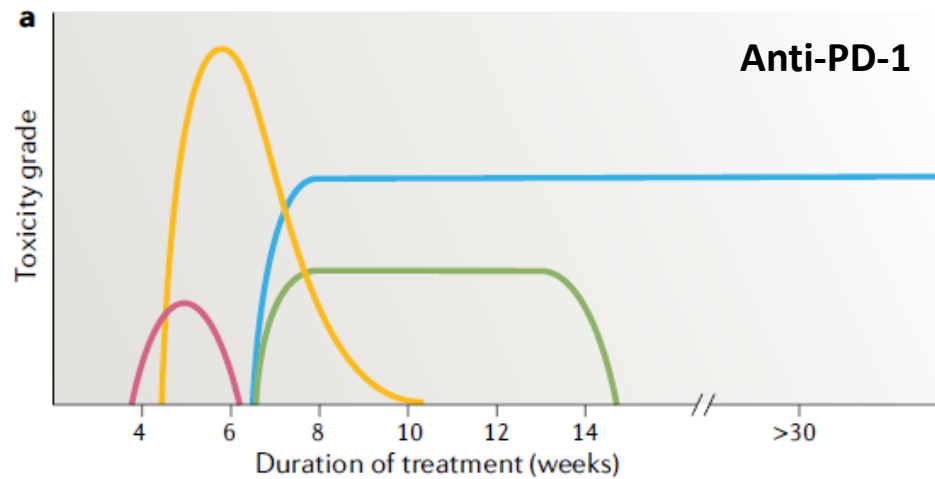


Incidens av endokrina biverkningar



- Högre risk för biverkningar med kombination
- Högre risk för hypofysit med anti-CTLA4
- Högre risk för tyreoidadysfunktion med anti-PD-1 än övriga
- DM sällsynt – oftast kopplad till anti-PD1/PDL1
- Binjurebarksinsufficiens mer sällsynt än övriga

När utvecklar man immun-relaterade endokrina biverkningar?



Biverkningshantering vid immunterapi

- Gradering baserad på National Cancer Institute CTCAE
- Grad 1 (mild): tät uppföljning; fortsatt med immunterapi
- Grad 2 (moderat): avvakta med immunterapi tills grad 0-1; prednisolon per os 0,5-1 mg/kg med nedtrappning på cirka 4-6 v
- Grad 3 (allvarlig) eller 4 (livshotande): avbryt immunterapi; prednisolon 1-2 mg/kg per os eller iv; andra immunsupprimerande läkemedel (antiTNF-a; mykofenolat); konsult med andra specialiteter beroende på typ av toxicitet
- Algoritmer om biverkningshantering : ASCO, ESMO, svenska riktlinjer (<http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/dokument.html>)
- De flesta biverkningarna är hanterbara och reversibla

Vad är annorlunda vid hantering av endokrina biverkningar?

- Ospecifika symtom – risk för fördröjd diagnos
- Viktigt med analys av hormonprover som screening
- Högdos kortison (förutom vid adrenalkris) har inte någon fastställd roll vid hantering av endokrina biverkningar
- Konsult med endokrinolog är viktigt även vid lägre gradering
- Risk för livslång behov av hormonersättning

Immun-relaterad tyreoidadysfunktion I

- Brett spektrum av dysfunktion: tyreotoxikos, subklinisk hypertyreos, subklinisk hypotyreos, hypotyreos
- Destruktiv tyreoidit (oftast asymtomatisk)
- 80% av fall med asymtomatisk tyreotoxikos (kort fas på 4-7 veckor) varav 80% får hypotyreos
- 20% med hypotyreos utan kort tyreotoxikos

Lee H, et al. *Cancer Immunol Res.* 2017;5:1133–1140

- Enstaka fall med Graves sjukdom har rapporterats

Immun-relaterad tyreoidadysfunktion II

- Viktigt att skilja mellan primär eller sekundär hypotyroidism (hypofysit?)

Table 2. Possible immunotherapy-induced changes in thyroid function based on laboratory values

TSH	Free T4	T3 total	Possible diagnoses
Low	Normal-high	Normal-high	Transient thyrotoxic phase of thyroiditis* Graves' disease (less common)
Low or normal	Low	Low	Secondary hypothyroidism due to hypophysitis/pituitary dysfunction†
High	Low-normal	Low-normal	Primary hypothyroidism/hypothyroid phase of thyroiditis*

Girotra M, et al. JNCI Cancer Spectrum 2018;2:pky021

- Roll av anti-TPO och TRAK vid immun-relaterad tyreoidadysfunktion är oklar (Riskfaktor? Prognostisk markör? Del av patofysiologiska mekanismen?)

Immun-relaterad tyreoidadysfunktion III

- Behandling av tyreotoxikos: symtomatisk (t ex b-blockad). Kortison enbart vid symtomatisk tyreoidit
- Tyreostatika enbart vid konstaterad Graves sjukdom
- Potentiella rollen av hög-dos kortison vid tyreoidadysfunktion är inte studerad
- Hypotyreos: Levaxin-substitution (oftast livslång behandling)
- Immunterapi behöver inte avbrytas vid tyreoidadysfunktion

Immun-relaterad tyreoidadysfunktion IV

- Uppföljning: TSH, T4 vid baseline och inför varje infusion
- Uppföljning efter avslutad immunterapi: varje månad i 6 månader
- Uppföljning med anti-TPO och TRAK är inte rekommenderad
- Bilddiagnostik av tyreoida är inte av värde
- Patienter med hypotyreos i anamnesen: risk för dosjustering

Chang LC, et al. Endocrine Reviews 2019;40:17–65

Immun-relaterad hypofysit I

- Patofysiologi: autoimmun reaktion via antibody- dependent cellular cytotoxicity och complement-pathway; autoantikroppar har identifierats
- Symtom: ospecifika, oftast huvudvärk, trötthet, symtom baserad på hormonbrist

Chang LC, et al. Endocrine Reviews 2019;40:17–65

- Brist på TSH (84%) ACTH (80%), FSH och LH (76%) är vanliga

Albarell F, et al. Eur J Endocrinol 2019;181:R107-118

- Brist på prolaktin (61%) och tillväxthormon (29%) är mindre vanliga.
Brist på ADH är extremt sällsynt

Albarell F, et al. Eur J Endocrinol 2019;181:R107-118

Immun-relaterad hypofysit II

- MR: man ser ofta förstoring av hypofysen (reversibel) men normal MR utesluter inte hypofysit
- MR fynd av hypofysit verkar finnas innan symtom

Faje A. Pituitary 2016;19:82–92

- Behandling: hormonersättning
- Högdos kortison (förutom vid adrenalkris, påverkan av chiasma) verkar inte förbättra prognosen av hypofysit

Min L, et al. Clin Cancer Res. 2015;21:749–755

- ACTH-stimulering test kan hjälpa men test kan vara normal tidigt vid hypofysit

Immun-relaterad hypofysit III

- Fortsatt behandling med immunterapi: rekommenderas om grad 0 – 1 hypofysit och ersättning med upp till 10 mg prednisolon eller motsvarande
- Prognos: ACTH-brist är icke-reversibel medan TSH-brist eller FSH/LH-brist är reversibel i cirka 50% av fall

Chang LC, et al. *Endocrine Reviews* 2019;40:17–65

- Uppföljning (för anti-CTLA4 behandling): ACTH / kortisol, TSH vid baseline och sedan inför varje infusion
- Uppföljning efter avslutad behandling: varje månad i 6 månader
- Uppföljning vid konstaterad hypofysit: individ-anpassad

Immun-relaterad diabetes mellitus I

- Sällsynt biverkan
- Mest kopplad till behandling med anti-PD1 läkemedel; sällsynt vid anti-PD-L1 och anti-CTLA4
- Kliniska bilden med snabb hyperglykemi med insulinbrist och högrisk för diabetisk ketoacidosis (70% av fall)
- Tid till utveckling från initiering av immunterapi: 1 vecka till 12 månader (mediantid: 20 veckor)
- Patofysiologi: destruktions av β -celler från autoreaktiva T-celler

Immun-relaterad diabetes mellitus II

- Auto-antikroppar finns vid 50% av fall (oftast glutaminsyredekarboxylas (GAD)-Ak i följd av proteintyrosinfosfatas-Ak (IA-2), insulin-Ak)
- HBA1c normal eller lätt förhöjt
- C-peptid nästan alltid låg (ingen specifik cut-off för immun-relaterad DM)
- Förutom utveckling av DM typ 1 har man rapporterat DM typ 2 hos patienter med prediabetes eller icke diagnostiserad DM typ 2

Immun-relaterad diabetes mellitus III

- Insulin-behandling vid diagnos; sedvanlig behandling vid diabetisk ketoacidosis
- Behov av livslång insulin-behandling
- Immunterapi kan fortsätta vid diagnos av diabetes mellitus

- Uppföljning: glukos vid baseline och inför varje infusion; noggrann information till patienter om att vara uppmärksamma vid symtom som tyder på hyperglykemi

Immun-relaterad primär binjurebarksinsufficiens

- Extremt sällsynt biverkan
- Rapporterade fall vid behandling med anti-PD-1 eller anti-CTLA4
- Viktigt att skilja från sekundär binjurebarksinsufficiens av central etiologi
- Patofysiologi är oklar; adrenal autoantikroppar?
- Diagnos: hög ACTH och låg kortisol; ACTH-test
- Behandling: steroider (inkl mineralkortikoid)
- Information om extra substitution vid kirurgiska ingrepp, feber
- Prognos av immun-relaterad primär binjurebarksinsufficiens är inte känd

En blick framåt - samarbete

- Bättre samarbete bland olika specialiteter
- Behov av multidisciplinära konferenser för komplexa patientfall
- Gemensamma algoritmer för diagnos och behandling
- Utbildning om immun-relaterade biverkningar till sjukvårdpersonal
- Gemensamma forskningsprojekt

Samarbete i Örebro: expertgrupp

- Multidisciplinär expertgrupp (onkologer, reumatologer, endokrinologer, hudläkare, gastroenterologer, lungläkare)
- Mål att:
 - gemensamt hantera komplicerade fall och planera uppföljning
 - utarbete lokala tillämpningar av internationella riktlinjer
 - öka kunskapsöverföring (föreläsningar, workshops)
 - driva forskning
- Regelbundna träffar
- Möjlighet till akuta multidisciplinära ronder vid komplicerade fall

En blick framåt - forskning

- Kliniska frågeställningar som behöver besvaras:

Patofysiologiska mekanismer av immun-relaterade endokrina biverkningar

Prospektiv validering av olika algoritmer för behandling av biverkningar

Riskfaktorer för utveckling av immun-relaterade endokrina biverkningar

Roll av hög-dos kortison vid behandling av endokrina biverkningar

Biomarkörer för att prediktera risk för toxicitet

Sammanfattning

- Biologiska läkemedel och målinriktade terapier har olika indikationer inom onkologi; många patienter behandlas med dessa läkemedel
- Dessa läkemedel är relaterade till specifika endokrina biverkningar (kinashämmare => tyreoidadysfunktion; mTOR-hämmare och PI3K-hämmare => hyperglykemi, DM)
- Immun-relaterade endokrina biverkningar (tyreoidadysfunktion, hypofysit, diabetes mellitus, primär binjurebarksinsufficiens) är en separat kategori med tanke på patofysiologiska mekanismen och naturalförlopp
- Samarbete mellan onkologer och endokrinologer är extremt viktig vid hantering och uppföljning av immun-relaterade biverkningar
- Patienter bör vara väl-informerade och vara uppmärksamma på symtom som skulle tyda på endokrina biverkningar

Tack för uppmärksamheten!

E-mail (vid frågor eller förslag till samarbete 😊): **antonios.valachis@oru.se**