

Análisis de solicitudes de hormonas tiroideas en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia. Propuesta de seguimiento analítico

AUTORES

Ana Comes Raga¹
 Rafael Gisbert-Criado¹
 Aurelio Pons Castillo¹
 África Corchón-Peyrallo²
 Isabel Vírseda Chamorro¹
 José Vidal Martínez²
 Amparo Moral Baltuille³

CORRESPONDIENTE AL AUTOR

1. Facultativo especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.
2. Facultativo especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.
3. Jefa de Servicio de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.

Ana Comes Raga.

Facultativo especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arnau de Vilanova. Calle Sant Clement, 12, código postal 46015, Valencia (España). Departamento de Salud Valencia - Arnau de Vilanova.

PALABRAS CLAVE

Keywords

Hormonas tiroideas, seguimiento analítico, monitorización, periodicidad, inmunoterapia. Thyroid hormones, analytical follow-up, monitoring, periodicity, immunotherapy.

TÍTULO

Title

Análisis de solicitudes de hormonas tiroideas en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia. Propuesta de seguimiento analítico.

“Analysis of thyroid hormone requests in oncology patients receiving immunotherapy. Proposal for analytical follow-up”

TÍTULO ABREVIADO

“Hormonas tiroideas en pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapia”

RESUMEN

Summary

Los inhibidores de punto de control suponen una inmunoterapia eficaz para diversas neoplasias. Las disfunciones tiroideas son reacciones adversas frecuentes, por lo que está indicado un seguimiento de la función tiroidea. Sin embargo, no existe un consenso sobre este seguimiento según las sociedades científicas. Se realizó un estudio observacional retrospectivo durante el periodo 2016 al 2021 de las solicitudes para hormonas tiroideas: tirotrópina (TSH), tiroxina libre (T4L), y triyodotironina libre (T3L) en estos pacientes durante el curso de su tratamiento, se comparó nuestra actuación con lo publicado calculando el ahorro de los costes, y se consideró un seguimiento alternativo.

La monitorización con TSH durante la inmunoterapia en pacientes asintomáticos se consideró adecuada, mientras que no lo fue la realización de T3L en el cribado, así como tampoco el perfil completo de hormonas tiroideas durante el seguimiento en pacientes asintomáticos, ni mediciones de TSH tras finalizar la inmunoterapia. Finalmente, se propuso una nueva estrategia de seguimiento analítico.

Checkpoint inhibitors are an effective immunotherapy for various malignancies. Thyroid dysfunctions are common adverse reactions, so thyroid function monitoring is indicated. However, there is no consensus on this follow-up according to scientific societies. We performed a retrospective observational study during the period 2016 to 2021 of thyroid hormone requests: thyrotropin (TSH), free thyroxine (T4L), and free triiodothyronine (T3L) in these patients during the course of their treatment, compared our performance with what was published by calculating possible cost savings, and considered an alternative follow-up.

TSH monitoring during immunotherapy in asymptomatic patients was considered adequate, whereas screening T3L was not, nor was a complete thyroid hormone profile during follow-up in asymptomatic patients, nor TSH measurements after the end of immunotherapy. Finally, a new analytical follow-up strategy was proposed.

Abreviaturas

Anticuerpos anti TPO: anticuerpos anti microsomaes

Anti-CTLA4: anticuerpos contra la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos

Anti-PD-1: anticuerpos que bloquean el receptor inhibidor de la muerte celular programada 1

Anti-PD-L1: anticuerpos contra el ligando del inhibidor de la muerte celular programada 1

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

DT: disfunción tiroidea

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FDA: *Food and Drug Administration*

G1: grado 1

G2: grado 2

HT: hormonas tiroideas

ICIs: inhibidores de los puntos de control inmunológicos (del inglés: *Immune Checkpoint inhibitors*)

IT: inmunoterapia

N/A: no aplica

SFE: *French Society of Endocrinology*

SIL: sistema informático de laboratorio

SITC: *Society for Immunotherapy of Cancer*

Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs) son anticuerpos monoclonales que actúan sobre distintos puntos del sistema inmune generando una fuerte activación del mismo para producir respuestas inmunitarias antitumorales eficaces. Actualmente están aprobados por la FDA los anticuerpos contra la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) como el ipilimumab, los anticuerpos que bloquean el receptor inhibidor de la muerte celular programada 1 (PD-1) como pembrolizumab, nivolumab y cemiplimab, y por último, los anticuerpos contra su ligando (PD-L1) entre los que encontramos el atezolizumab, durvalumab y avelumab. En los últimos años la inmunoterapia (IT) con ICIs ha supuesto una alternativa eficaz para las neoplasias avanzadas revolucionando el panorama actual en el campo de la terapia antitumoral (1). Los efectos adversos relacionados con la inmunidad, conocidos como reacciones inmunomediadas, que afectan al sistema endocrino están entre las toxicidades más frecuentes. Entre estas encontramos la hipofisitis, insuficiencia adrenal, diabetes mellitus y disfunciones tiroideas (DT), siendo estas últimas las más significativas y frecuentes (2). Por este motivo las distintas sociedades científicas recomiendan el seguimiento de la función tiroidea mediante la determinación de laboratorio de hormonas tiroideas (HT) (3), sin embargo, no existe un consenso en cuanto a la periodicidad de monitorización de la función tiroidea en estos pacientes (4). Las principales sociedades científicas (5-8) establecen el seguimiento de la función tiroidea en estos pacientes según la medición de distintas HT en diferentes momentos del tratamiento, como puede observarse en la **Tabla 1**.

Diversos grupos han elaborado algoritmos de monitorización de la función tiroidea en divisiones periódicas según los meses de tratamiento (9,10). Algunos ejemplos basan la monitorización rutinaria en la solicitud única de TSH (4), mientras que otros grupos amplían el seguimiento trimestralmente una vez se han administrado los 5 primeros ciclos de IT (11, 12), modelo seguido en otros centros (13).

El seguimiento en pacientes sometidos a estos regímenes terapéuticos ha generado un gran número de determinaciones de HT (TSH, T4L y T3L en suero) en nuestro laboratorio, lo que propició la realización de este estudio, cuyo objetivo fue analizar los resultados obtenidos de esta monitorización para conocer la periodicidad y tipo de solicitud de HT realizadas. Luego, nos propusimos

realizar la comparación del seguimiento llevado a cabo en nuestro centro con las recomendaciones de las sociedades científicas y bibliografía publicada más actual para discernir sobre nuestro modelo de seguimiento y los posibles costes económicos de ambos. Finalmente, consideramos la elaboración de una estrategia de seguimiento durante la IT para los pacientes de nuestro centro.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se analizaron los resultados del seguimiento analítico de las determinaciones de HT en pacientes oncológicos sometidos a IT con ICIs tratados en un hospital de la ciudad de Valencia (España) y su área sanitaria. El estudio incluyó pacientes del centro que se trataron en el periodo comprendido entre febrero de 2016 y noviembre de 2021. La información analítica de los pacientes se obtuvo del sistema informático del laboratorio (SIL) y la información de los pacientes de la historia clínica electrónica del hospital. La graduación de las reacciones inmunomediadas se realizó según la *Common Toxicity Criteria of Adverse Events* (CTCAE v 4.03) (14).

Se seleccionaron pacientes que recibieron IT anticancerosa con los fármacos nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y la combinación de ipilimumab + nivolumab.

Se calculó la duración de los tratamientos según la fecha de inicio y fin de la terapia. En los casos de fallecimiento durante la administración de la terapia, la fecha del último ciclo administrado se fijó como fecha fin de administración, y aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento durante el estudio (antes de noviembre de 2021), se consideró la fecha de fin de tratamiento noviembre de 2021. La periodicidad de las determinaciones de HT se calculó a partir de las determinaciones analíticas (hemograma, hemostasia básica, determinaciones de bioquímica, hormonas y marcadores tumorales) solicitadas al laboratorio desde que el paciente inició la IT hasta la fecha de administración del último ciclo. Con estos datos se calculó el promedio de periodicidad de solicitud de HT.

El estudio de la función tiroidea en la población general se basa en la única medición de TSH, y si los valores obtenidos se encuentran fuera del intervalo de referencia poblacional (0,27-6,33 mUI/mL) se amplía el estudio de T4L. La medición de T3L se reserva para aquellos casos en los que se obtiene un valor de TSH disminuido y T4L dentro del intervalo de referencia (0,85-1,86 ng/dL).

Tras la introducción de las terapias basadas en ICIs, se solicitó la creación de un perfil que incluyera las tres HT (TSH, T4L y T3L) para monitorizar más exhaustivamente la función tiroidea en estos pacientes, y conocer cualquier alteración tiroidea como consecuencia de la administración de estos fármacos. De este modo, el perfil permitía que no se aplicaran las reglas de adecuación usadas habitualmente en el laboratorio, y se realizaran las tres mediciones sin restricciones.

Las mediciones de TSH, T3L y T4L se realizaron mediante electroquimioluminiscencia en el analizador cobas e 801 (Roche). Los rangos de referencia poblacionales para nuestro laboratorio fueron: TSH (0,27-6,33 mUI/mL), T4L (0,85-1,86 ng/dL) y T3L (1,67-5,38 pg/mL).

A partir del SIL se obtuvieron los resultados de todas las mediciones de TSH, T4L y T3L, así como los perfiles de HT solicitados por paciente durante todo el curso de su IT. De la historia clínica electrónica se obtuvieron los datos relativos a edad, sexo, tipo de tumor, y a los signos y síntomas relacionados con la patología tiroidea recogidas por los médicos en su seguimiento, suponiendo estas últimas el contexto clínico de cada paciente.

Se contabilizaron los pacientes monitorizados únicamente mediante la solicitud de TSH, y de aquellos a los que se les solicitó perfil de HT. Se caracterizó la adecuación de la demanda realizada en el laboratorio según las T3L y T4L canceladas adecuadamente según contexto analítico y clínico de cada paciente. Esta operación se repitió para los casos de solicitud de perfil de HT en cuanto a las T3L y T4L que podrían haber sido no realizadas. Se analizaron las solicitudes y mediciones de HT una vez finalizado el tratamiento y se calculó su periodicidad de solicitud.

Se calculó un promedio de los valores obtenidos de TSH, y se contaron los días transcurridos desde el inicio de la IT hasta la aparición de la primera TSH patológica.

Se estudiaron los parámetros anteriormente descritos en los pacientes en tratamiento con IT que concurren al laboratorio, tanto si presentaron DT como si no.

Realizamos una comparación de la monitorización realizada en nuestra población con los seguimientos recomendados y publicados en la bibliografía actual para conocer las determinaciones analíticas que podrían haberse adecuado en el manejo de nuestros pacientes. Por

último, se tradujo en cifras económicas el coste de la monitorización de estos pacientes, y el que habría supuesto con los seguimientos alternativos recomendados, según la Ley de tasas de 2018 (15).

Nuestros cálculos se realizaron con hojas de cálculo de Excel (Microsoft Excel 2013).

Resultados

Se estudió una población de 82 pacientes. Los datos demográficos, del tipo de tumor, inmunoterapia administrada y patología tiroidea presentada se muestran en la **Tabla 2**. De la población total estudiada, 11 pacientes (13,41%) presentaron DT secundaria al tratamiento, quienes recibieron terapia sustitutiva. Solamente 2 de estos 11 pacientes recuperaron su función tiroidea basal.

La mediana de la duración de los tratamientos fue de 494 días.

A todos los pacientes se les realizó una determinación de TSH antes de la administración de la IT, y a 17 pacientes (20,73%) adicionalmente se les midieron los valores de T4L y T3L. Todos los resultados de estas determinaciones iniciales se encontraron dentro de los rangos de referencia poblacional establecidos en nuestro laboratorio. Se realizaron un total de 2.068 determinaciones de hormonas tiroideas (1.487 determinaciones de TSH y 581 determinaciones de T4L y T3L), con un promedio de 18 TSH realizadas a cada paciente en su esquema terapéutico completo. La media de la periodicidad de solicitud de pruebas de TSH fue de 40,88 días.

Tras haber finalizado su tratamiento, 31 (37,80%) pacientes siguieron con controles de TSH, con una media de 2,45 solicitudes de TSH (rango 1-7) y una periodicidad promedio de 66,18 días, sin desarrollar ninguno de estos una DT tras finalizar la IT.

Se contabilizaron las TSH realizadas en el grupo de pacientes que no presentó DT (71), siendo esta cifra de 1.289 mediciones. Se calculó el promedio de mediciones TSH por paciente durante la duración de su tratamiento con IT, y la cifra fue de 17,66. Lo mismo se calculó para el grupo que sí presentó DT (11), obteniéndose 198 determinaciones de TSH en total y 19,8 mediciones por paciente durante su esquema completo de IT.

El promedio de periodicidad de solicitud de TSH fue de 41,69 días para los pacientes que no presentaron DT, y para los que sí presentaron DT de 34,96 días.

Del total de pacientes que no presentaron DT durante el período de administración de la IT (71), 19 (26,76%)

presentaron esporádicamente cifras de TSH fuera de los rangos de referencia en algún momento de la monitorización sin presentar valores de T3L y T4L fuera de los rangos de referencia. El promedio de días de la aparición de este valor de TSH patológico fue de 142,16 días (rango 22 a 524 días). Ninguno de los pacientes necesitó tratamiento. En aquellos pacientes en los que sí que se presentó DT durante el tratamiento, la patología se instaló a los 179,91 días (rango 22 a 588 días), y el valor promedio de la primera TSH con valor patológico fue de 9,55 μ UI/mL (rango < 0,01 a 25 μ UI/mL)/mL. (Ver **Figura 1**).

Del total de pacientes estudiados, 15 (18,29%) fueron monitorizados únicamente mediante la solicitud y determinación de TSH. Estos pacientes no desarrollaron toxicidad inmunomediada relacionada con la glándula tiroidea durante ningún momento de su esquema de IT.

A 50 (60,98 %) pacientes que no desarrollaron DT se les solicitaron determinaciones de hormonas tiroideas dentro del perfil completo de hormonas tiroideas, suponiendo un total de 426 determinaciones tanto de T4L como de T3L. De estas, 346 (81%) determinaciones presentaron valores dentro de los rangos de referencia, siendo innecesarias según el contexto clínico y valor de TSH en el momento; y 61 (14,32%) determinaciones de T3L y T4L incluidas en este perfil fueron canceladas por el laboratorio tras resultado normal de TSH. Los resultados aparecen en la **Figura 2**.

A la vista de nuestros resultados, se realizó una comparación de determinaciones y periodicidades con las recomendaciones publicadas sobre monitorización de la función tiroidea en estos pacientes (8-13). Según estas recomendaciones, se aconseja realizar mediciones de TSH mensualmente durante los 6 primeros meses (periodicidad de 30-31 días) y cada 60-90 días los segundos 6 meses de IT. Tras finalizar la IT no se describe como necesaria la monitorización de la función tiroidea. Para los pacientes que desarrollaron DT se mediría la TSH y T4L trimestralmente durante el tratamiento sustitutivo hasta encontrar la dosis que consiguiera normalizar los valores de hormonas tiroideas. Una vez en este punto, se seguirían los controles periódicamente siguiendo las pautas descritas para el seguimiento durante la IT.

En este supuesto y para la población estudiada se hubieran realizado 807 determinaciones de hormonas tiroideas con un coste de 7.190,37 €, mientras que el coste real de nuestro seguimiento fue de 18.425,88 €. Así pues, el seguimiento alternativo descrito hubiera supuesto un ahorro de 11.235,51€.

Discusión

El objetivo de este estudio era evaluar el análisis de los resultados de la solicitud de seguimiento de hormonas tiroideas en una población de pacientes oncológicos tratados con ICIs en un hospital de la ciudad de Valencia. Los pacientes estaban diagnosticados de cánceres en estadios avanzados.

La prevalencia de DT en nuestro grupo de población está en sintonía con lo descrito en la bibliografía, así como el hipotiroidismo como tipo de patología de tiroides más frecuente, instaurado desde el inicio o como evolución de una tiroiditis silente, tal y como indican los autores Campredon *et. al* (16) y Barroso-Sousa *et. al* (17). También lo está el hecho de que la mayoría de los pacientes no recuperan la función tiroidea. El tiempo de instauración de la DT calculado en nuestro grupo de pacientes se encuadra en el que se señala en la bibliografía consultada (desde 28 días a 30 semanas) (18-19, 23). Del análisis de los datos de hormonas tiroideas entre ambos grupos de población (pacientes sin DT y con DT) se observaron cifras similares respecto al promedio de determinaciones de TSH solicitadas y su periodicidad. Esto sugiere que se aplicó un protocolo de seguimiento similar, independientemente de que los pacientes hubiesen desarrollado una DT y estuviesen en tratamiento sustitutivo, de los que no la desarrollaron, lo que difiere de lo publicado en diversas guías y recomendaciones.

Los resultados obtenidos han puesto de manifiesto una falta de estandarización en el cribado inicial de hormonas tiroideas en nuestra población de estudio, así como en su seguimiento. Se ha observado que a los pacientes del estudio sí se les realizó la medición de TSH y T4L en el cribado inicial, siguiendo las recomendaciones publicadas. Además, a 17 (20,73%) de los pacientes también se les midió la T3L adicionalmente en este cribado inicial, sin aportar un valor significativo para el mismo, puesto que los valores estaban dentro de los de referencia poblacional.

Estos resultados han puesto de manifiesto que el valor de la T3L en los cribados iniciales en pacientes que van a someterse a IT no aporta un valor analíticamente relevante, por lo que consideramos que su uso no se recomienda en este ámbito. Del mismo modo, el valor de T3L tampoco ha aportado información útil en la monitorización de pacientes que no desarrollaron DT. En este último grupo, también se observó que la medición de T4L no fue necesaria en base a un valor normal de TSH. Con estos datos, podemos afirmar que el uso de este tipo de perfiles no aporta un interés significativo en el caso de una población sin presencia de clínica tiroidea.

Por otro lado, y tal y como recomiendan Del Rivero *et. al* (19), en los pocos casos de presentación de tirotoxicosis hallados en nuestra población de estudio, el perfil completo de hormonas tiroideas se ha empleado correctamente.

El total de pacientes asintomáticos monitorizados solamente mediante los valores de TSH recibió un seguimiento que consideramos adecuado. Así pues, podemos afirmar que la solicitud única de TSH en el seguimiento de la función tiroidea en pacientes con estas características podría ser una prueba suficiente para este control tiroideo, tal y como recomienda Illouz *et. al* (4). La medición de las concentraciones de T4L y T3L se emplearía en aquellos casos en los que los valores de TSH se encontrasen fuera de los valores de referencia poblacionales y así discernir en la etiología de la alteración (20-23).

Se observó que a una parte de los pacientes de nuestro grupo se les realizaron solicitudes de hormonas tiroideas una vez finalizada la IT. No consta como una recomendación en este seguimiento según la bibliografía consultada, por lo que consideramos que no es necesario este seguimiento tras el fin de la IT.

Pese a que no existe una norma o recomendaciones consensuadas con respecto a la monitorización de la función tiroidea en estos pacientes, según lo revisado en las guías de las sociedades científicas y las publicaciones más recientes, nuestros resultados coinciden con los publicados. De este modo, una monitorización basada en la solicitud de TSH (T4L y T3L en caso de ser necesario según los valores de TSH y contexto clínico de cada paciente) con periodicidad mensual durante los 6 primeros meses de la IT, con periodicidad de 2-3 meses durante los meses 6-12 de la IT, y una periodicidad anual hasta el fin del tratamiento, supondría un seguimiento seguro en el caso de pacientes que no desarrollan DT durante su tratamiento. Un seguimiento de TSH y T4L cada 3 meses en pacientes que han desarrollado una DT debido a su tratamiento con IT también supone, en nuestra opinión, un perfil seguro para estos pacientes. Una vez finalizada la terapia, consideramos adecuado realizar las determinaciones de TSH recomendadas para la población general (24). Por ello se plantea como estrategia de seguimiento analítico de la función tiroidea en pacientes en tratamiento con ICIs (**Figura 3**).

Finalmente, el análisis de nuestros resultados ha puesto de manifiesto que una adecuada monitorización de hormonas tiroideas en esta población permite un seguimiento seguro y eficiente.

Tabla 1.

Recomendación de monitorización de la función tiroidea en pacientes en tratamiento con ICIs publicadas por las principales sociedades científicas.

Sociedades científicas	Cribado inicial	Seguimiento durante la IT	Seguimiento de los pacientes que presentan DT	Seguimiento tras finalizar la IT
SITC	TSH y T4L	TSH y T4L antes de cada ciclo de IT	<p>Hipotiroidismo: TSH y T4L a las 6-8 semanas de iniciar tratamiento sustitutivo.; TSH y T4L anual tras identificar dosis de mantenimiento.</p> <p>Hipertiroidismo: T4L cada 2 semanas.</p>	N/A
ASCO	TSH y T4L	TSH y T4L cada 4-6 semanas	<p>Hipotiroidismo: TSH cada 6-8 semanas hasta normalizar valores de TSH. Medir T4L para adecuar las dosis; TSH cada 6 semanas.</p> <p>Hipertiroidismo: TSH y T4L cada 2-3 semanas hasta desarrollar hipertiroidismo persistente o hipotiroidismo.</p>	Tras hipotiroidismo: TSH anualmente.
ESMO	TSH y T4L (T3L en casos de sospecha de anormalidad en glándula tiroides con valores normales de T4L).	<p>Anti-CTLA4: TSH y T4L cada ciclo de IT Anti-CTLA4: TSH y T4L cada ciclo de IT durante los 4 primeros ciclos.</p> <p>TSH y T4L cada 4-6 semanas a partir del ciclo 5.</p> <p>Anti-PD-1/Anti-PD-L1: TSH y T4L cada ciclo de IT durante los 3 primeros meses. TSH y T4L cada 2 ciclos a partir del mes 4.</p>	N/A	N/A
SFE	TSH y T4L	TSH y T4L cada ciclo durante los 6 primeros meses; cada 2 meses durante los 6 segundos meses.	<p>Hipotiroidismo: TSH cada 3 meses.</p> <p>Hipertiroidismo: N/A</p>	N/A
		Tras 12 meses: si existen síntomas clínicos de DT.		

Tabla 2.
Resultados de las variables estudiadas en nuestra población.

Variables	Resultados
1. Datos demográficos	
Sexo	% (pacientes)
- Mujeres	23,2% (19)
- Hombres	76,8% (63)
Edad	Años (rango)
	67,51 ± 10,69* (41-87)
2. Tipo de tumor	
Adenocarcinoma de pulmón	64,63%
Carcinoma urotelial de vejiga	8,53%
Carcinoma de mama	4,88%
3. Inmunoterapia	
Nivolumab (monoterapia)	26,83%
Nivolumab+Ipilimumab	4,88%
Atezolizumab (monoterapia)	25,61%
Atezolizumab (combinación) ¹	4,88%
Pembrolizumab (monoterapia)	23,17%
Pembrolizumab (combinación) ²	6,10%
Durvalumab (monoterapia)	10,98%
4. Disfunción tiroidea	
	% (pacientes)
Hipotiroidismo G1 ^Δ	36,36% (4)
Hipotiroidismo G2 ^Δ	36,36% (4)
Tiroiditis silente con evolución a fase de hipotiroidismo	27,27% (3)
Total	13,41% (11)

*La edad se expresó en promedio de años y la desviación estándar. El rango de edad también se expresa en años.

¹Atezolizumab en combinación con inhibidores de la quinasa e inhibidores de la AKT.

²Pembrolizumab en combinación con otros fármacos (compuestos de platino, taxanos, antifolatos antidiaria).^ΔGrado 1 y Grado 2.

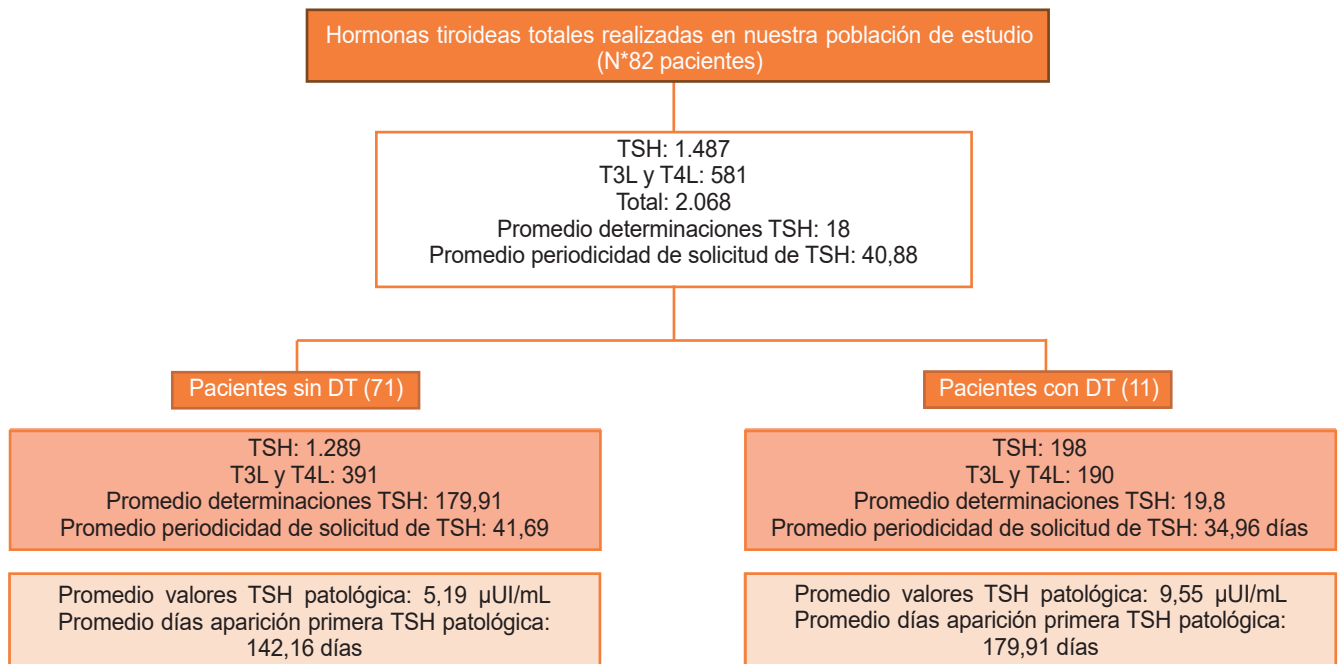


Figura 1. Resultados del conteo de determinaciones de hormonas tiroideas (TSH, T4L, T3L suero) en los pacientes del estudio. Se representan las solicitudes y valores obtenidos en el grupo de pacientes que no padecieron DT (izquierda) y los que sí desarrollaron DT (derecha).

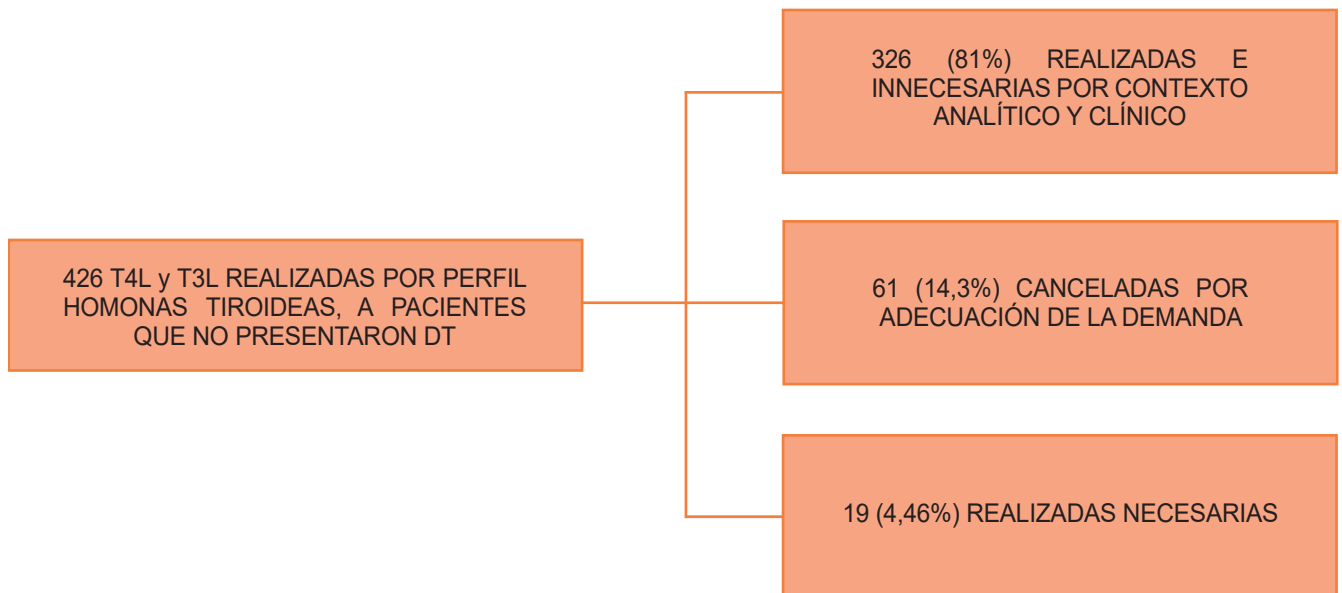


Figura 2. Distribución del número de determinaciones de T4L y T3L realizadas dentro del perfil de hormonas tiroideas en los pacientes que no desarrollaron DT.

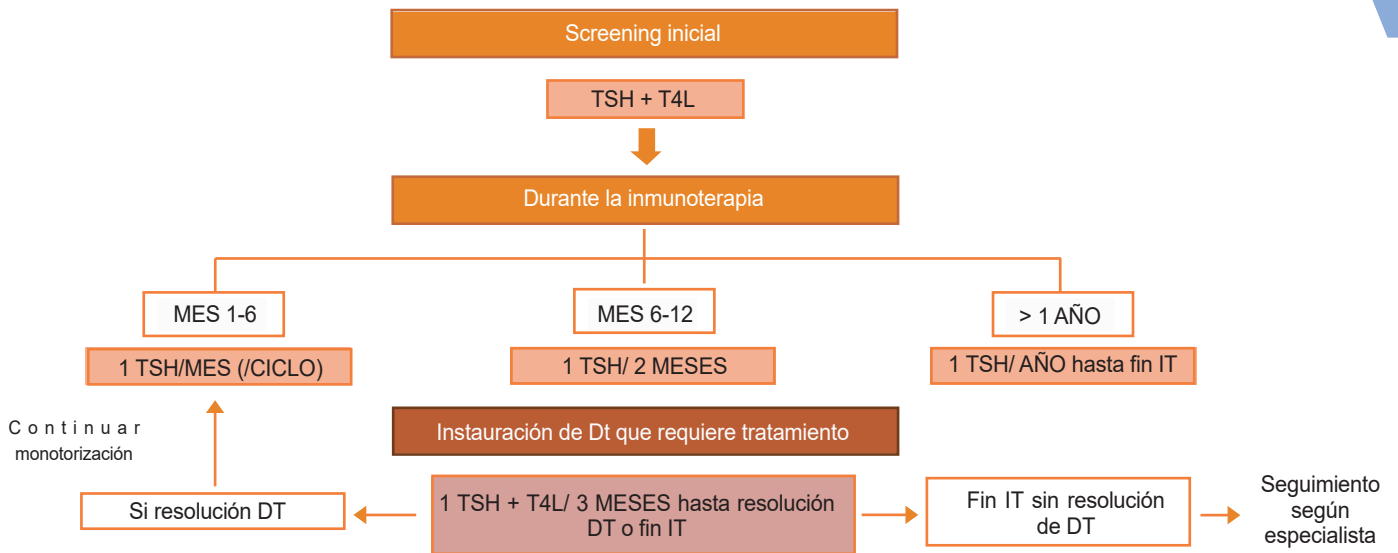


Figura 3.
Propuesta de algoritmo de seguimiento de la función tiroidea en pacientes en tratamiento con ICIs en nuestro centro.

Referencias

1. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:223-49.
2. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, on behalf of the Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* 2016;21(7):804-16.
3. Azar ST, Sabbagh RE, Azar NS, Eid AA. Thyroid dysfunctions due to immune checkpoint inhibitors: A review. *Int J Gen Med.* 2020;13:1003-9.
4. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(5):555-61.
5. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2017;5(1):95.
6. Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Lontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, et al. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2021;6(1):100011.
7. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(4):247-9.
8. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):G1-G18.
9. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev*

- Endocrinol. 2017;13(4):195-207.
10. Illouz F, Briet C, Cloix L, Le Corre Y, Baize N, Urban T, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: Essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. *Cancer Med.* 2017;6(8):1923-9.
 11. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolaney SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018;124(6):1111-21.
 12. Chang L, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endoc Rev.* 2019;40(1):17-65.
 13. Scheinfeld EG, Lovazzano S, Ramajo MF. Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2020; 40: 95-104.
 14. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE). May 2009 (Citado el 24 de enero del 2022). Disponible en: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf.
 15. Ley 20/2017, de 28 de diciembre, de tasas. 1870, núm. 38, Lunes 12 de febrero de 2018, páginas 16727 a 16976. (Citado el 24 de enero de 2022). Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es-vc/l/2017/12/28/20>.
 16. 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(4): e199-e207.
 17. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82.
 18. Brilli L, Danielli R, Campanile M, Secchi C, Ciuoli C, Calabrò L, et al. Baseline serum TSH levels predict the absence of thyroid dysfunction in cancer patients treated with immunotherapy. *J Endocrinol Invest.* 2020;44(8):1719-26.
 19. 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(4):290-300.
 20. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenga S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(4):325-33.
 21. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017;58:70-6.
 22. Abdayem P, Planchard D. Safety of current immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(6):651-67.
 23. Deligiorgi MV, Panayiotidis MI, Trafalis DT. Endocrine adverse events related with immune checkpoint inhibitors: An update for clinicians. *Immunotherapy.* 2020;12(7):481-510.
 24. Asociación Española de Biopatología Médica, Ad Hoc Comité de Adecuación de la Demanda y Decisiones Inteligentes. *Medicina de Laboratorio. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer 2ª Edición.* Madrid: ARÁN ediciones; 2021.