Endokrinopatier i kølvandet på ny immunterapi

LEDER

Christian Trolle & Sanne Fisker

Ugeskr Læger 2018;180:V69554

»A rising tide that lifts all boats« er den forventningsfulde holdning til immunterapi med checkpointhæmmere. Der er fundet længere progressionsfri overlevelse og svind af metastaser hos personer med malignt melanom, ikkesmåcellet lungekræft, urotelial kræft og senest hoved-hals-kræft ved denne behandling end ved tidligere brugte behandlinger. Checkpointhæmmerne øger immunsystemets antitumorangreb ved at påvirke en del af T-cellefunktionen, som har at gøre med immunsystemets evne til at skelne mellem »selv« og »ikke-selv«. Samme mekanisme medfører risiko for en række autoimmune bivirkninger, som særligt ses i endokrine og gastrointestinale organer.

I dette nummer af Ugeskrift for Læger gennemgår *Jørgensen et al* [1] endokrinologiske bivirkninger (endokrinopatier) ved checkpointhæmmerbehandling med specielt fokus på hypofysitis, stofskiftesygdom og type 1-diabetes. Emnet er relevant af flere årsager: 1) Der er et voksende indikationsområde for behandling med checkpointhæmmere, 2) endokrinopatierne deler symptomatologi med andre behandlingsrelaterede bivirkninger såsom diarré, opkastninger og mavesmerter, og 3) hurtig diagnostik er vigtig, da der findes effektiv behandling for alle endokrinopatier, og behandlingen kan sikre, at patientens performancestatus opretholdes, således at immunonkologisk behandling kan fortsætte.

Hypofysitis og binyrebarkinsufficiens er de vanskeligste endokrinopatier at erkende pga. den diffuse symptomatologi og ofte snigende debut. Ved hypofysitis kan den kliniske biokemi også forveksles med kronisk sygdom, for så vidt angår nedsatte niveauer af gonade- og thyroideahormoner. Flere endokrinopatier kan forekomme samtidig, hvilket yderligere komplicerer tolkningen af de biokemiske resultater. Binyrebarkinsufficiens, som er langt den alvorligste endokrinopati, er heldigvis nem at diagnosticere og behandle.

Jørgensen et al beskriver en incidens af hypofysitis på 0,4-17% ved behandling med anticytotoksisk T-lymfocytantigen (CTLA)-4-hæmmer og 0,4-3% ved PD-1-inhibitorbehandling. Den varierende incidens forklares ved forskelle i studiedesign, dosis, behandlingsvarighed, diagnostiske kriterier og muligvis cancertype. En nyligt publiceret metaanalyse viste en incidens af hypofysitis på 3,2% ved behandling med CTLA-4-hæmmer, 0,4% ved behandling med PD-1-hæmmer og 6,4% ved kombinationsbehandling [2]. Ved opgørelse af kliniske data fra Aarhus Universitetshospital har vi fundet en incidens af hypofysitis ved behandling med CTLA-4-hæmmer på ca. 4,8%.

At de forskellige endokrinopatier forekommer med forskellig hyppighed og afhænger af typen af checkpointhæmmer, er videnskabeligt fascinerende og kan potentielt give ny viden om patogenesen for disse autoimmune lidelser.

Nyere studier tyder endvidere på, at behandling med checkpointhæmmere på længere sigt kan tilpasses individuelt med henblik på at øge behandlingseffekten og minimere bivirkningsrisikoen. Interessant i denne sammenhæng er det, at *Iwama et al* har fundet, at der på hypofysens endokrine celler er stor interindividuel variation i ekspression af CTLA-4 [3], hvilket kan være relateret til risikoen for hypofysitis [4].

Immunonkologisk behandling er en ny lovende cancerbehandling, som også giver ny udfordring for endokrinologen. Tidligere sjældne sygdomme som hypofysitis og primær binyrebarkinsufficiens ses nu hos en patientgruppe, hvor diagnostikken kan kompliceres af øvrige onkologiske problemstillinger.

Det skal bemærkes, at det generelt anbefales at pausere behandlingen med checkpointhæmmere, hvis der påvises hypofysitis [5]. Denne forholdsregel bør tages op til revision, ihukommende grundsygdommens alvorlighed og det faktum, at hypofysitis oftest er uproblematisk at behandle. Ydermere tyder data på, at behandlingsinduceret hypofysitis er associeret med et bedre respons på den onkologiske sygdom. En korrekt og rettidig diagnostik og behandling af patienter med checkpointhæmmerudløst endokrinopati kræver et tæt samarbejde mellem onkologiske og endokrinologiske afdelinger, og tiden er til en fælles national retningslinje.

LITTERATUR

1. Jørgensen LB, Bastholt L, Yderstræde K. Immunterapi med checkpointhæmmere og endokrinologiske bivirkninger. Ugeskr Læger 2018;180: V05170362.
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 28. sep 2017 (e-pub ahead of print).
3. Iwama S, de Remigis A, Callahan MK et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. Science Translat Med 2014;6:230ra45.
4. Caturegli P, di Dalmazi G, Lombardi M et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. Am J Pathol 2016;186:3225-35.
5. Svane IM, Schmidt H, Bastholt L. Vurdering og håndtering af bivirkninger relateret til immunterapi med checkpoint hæmmere. Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, 2017. https://dsko.org/wp-content/uploads/2017/05/CheckPointInhib-Tox-20170518.pdf (1. nov 2017).

KORRESPONDANCE: *Christian Trolle,* Medicinsk Afdeling, Hospitalsenheden Vest, Herning. E-mail: Christian.Trolle@Midt.RM.DK

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med lederen på Ugeskriftet.dk