

## **Impacto sobre la función adrenal del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa solos o en combinación con inhibidores del punto de control inmunitario en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón y cáncer renal**

**Introducción:** La terapia dirigida contra el factor de crecimiento endotelial vascular y su receptor (VEGF/VEGFR) ha surgido como estrategia terapéutica efectiva en diferentes tipos de cáncer, especialmente en combinación con inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI). Dentro de los inhibidores VEGF/VEGFR, se han identificado 3 diferentes clases farmacológicas: inhibidores de tirosina quinasa (ITK), anticuerpos monoclonales (mAbs) y el receptor señuelo soluble del VEGFA. Además de los efectos adversos más comunes de estos inhibidores (diarrea, fatiga y pérdida de peso), y a diferencia de los IPCIs, la alteración de la función adrenal no ha sido completamente caracterizada, habiéndose descrito pocas series de casos de insuficiencia adrenal (IA) durante el tratamiento.

**Objetivo:** analizar el impacto sobre la función adrenal de la terapia con ITK solos o en combinación con IPCIs en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón y cáncer renal.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo descriptivo. Se analizaron los valores de ACTH y cortisol de 55 pacientes oncológicos: 15 con melanoma (45-77 años;6M, 9H), 12 con cáncer de pulmón (57-82 años;6M, 6H) y 28 con cáncer renal (47-81 años;7M,21H), bajo tratamiento con ITK (axitinib, sunitinib, cabozantinib o ibrutinib), IPCIs (pembrolizumab, avelumab, nivolumab, durvalumab o atezolizumab) o la combinación de ambos. Los pacientes estudiados concurren al laboratorio para control durante el año 2022. Los resultados obtenidos se expresaron en porcentaje.

**Resultados:** Todos los pacientes con diagnóstico de melanoma (n=15) estaban tratados con IPCIs, excepto uno (combinación de ITK+IPCI). Diez (67%) tuvieron ACTH y cortisol normales (6 pembrolizumab y 4 nivolumab), 4 (27%) ACTH y cortisol disminuidos (1 pembrolizumab, 3 nivolumab) y uno (6%) ACTH elevada (pembrolizumab+ibrutinib).

Entre los pacientes con cáncer de pulmón (n=12), todos con IPCIs, 7 (58%) presentaron ACTH y cortisol normales (6 pembrolizumab, 1 durvalumab) y 5 (42%) ACTH elevada y cortisol normal (3 pembrolizumab, 2 atezolizumab).

En el grupo con cáncer renal (n=28), 13 recibieron combinación de ITK+IPCI (9 axitinib+nivolumab, 3 axitinib+pembrolizumab, 1 cabozantinib+nivolumab), 3 solo ITK (2 sunitinib y 1 cabozantinib) y 12 solo IPCIs (5 nivolumab, 5 pembrolizumab y 2 nivolumab+ipilimumab). Quince de ellos (54%) tuvieron ACTH y cortisol normales (7 pembrolizumab, 6 nivolumab, 2 avelumab), uno ACTH normal y cortisol bajo (4%) (avelumab+axitinib), uno (4%) ACTH y cortisol disminuidos (nivolumab) y 11 ACTH elevada y cortisol normal (39%) (6 avelumab+axitinib, 2 pembrolizumab+axitinib, 2 sunitinib, 1 cabozantinib+nivolumab).

**Conclusión:** La mayoría de los pacientes con melanoma, cáncer de pulmón y renal bajo terapia con IPCIs no mostraron alteración del eje adrenal. En pocos casos se observó disminución de ACTH y cortisol evocando la posibilidad de IA secundaria por hipofisitis inmunomediada, efecto adverso descrito para este tipo de inmunoterapia. La elevación aislada de ACTH observada en más del 30% de los pacientes podría sugerir la existencia de casos subclínicos de IA. Cabe destacar que dicho hallazgo fue frecuente con el tratamiento combinado ITK + IPCIs e inclusive con ITK solo, lo cual ha sido reportado por algunos autores en pacientes con carcinoma tiroideo avanzado bajo ITK. Por lo tanto, la posibilidad de IA como efecto adverso debería ser

contemplada en el seguimiento y control de estos pacientes a fin de su detección temprana y tratamiento adecuado.