

TRATTAMENTO MEDICO DEL CARCINOMA TIROIDEO AVANZATO RESISTENTE AL RADIOIODIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Introduzione

La terapia radiometabolica con I-131 rappresenta il trattamento più efficace nel caso di pazienti con persistenza di malattia loco-regionale o metastasi a distanza da carcinoma differenziato della tiroide (CDT), non resecabile chirurgicamente. Si tratta dell'unico approccio terapeutico per il quale è stato documentato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e specifica di malattia (*disease specific survival*, DSS) (1).

L'efficacia del trattamento dipende dall'integrità funzionale di un insieme di proteine coinvolte nel metabolismo dello iodio e nell'ormonogenesi, come il *symporter* sodio-iodio (NIS), che assicura la captazione dello iodio da parte delle cellule follicolari tiroidee, e l'enzima tireo-perossidasi (TPO), che ne permette l'organificazione e quindi la permanenza nei tireociti (2). Queste funzioni sono relativamente preservate nelle cellule di CDT, sebbene in alcuni casi siano compromesse a causa di eventi genetici (3) ed epigenetici (4) coinvolti nei processi di trasformazione maligna. Per tale motivo, nella pratica clinica, la risposta alla somministrazione di dosi terapeutiche di I-131 per il trattamento di **metastasi da CDT** è eterogenea: **circa due terzi dei pazienti sono refrattari alla terapia con radioiodio e richiedono approcci terapeutici alternativi** (1). Nel trattamento di questi casi i farmaci anti-neoplastici della categoria degli inibitori di protein-chinasi rappresentano oggi un'opzione di prima linea. Riportiamo a scopo esemplificativo la storia clinica di un paziente.

Caso clinico

Nel gennaio del 2016, un uomo di 68 anni scopriva all'auto-palpazione la presenza di una tumefazione latero-cervicale sinistra. Un esame ecografico rivelava una formazione di circa 4 cm a carico del lobo sinistro della tiroide e la presenza di multipli linfonodi omolaterali sospetti per malignità (livelli III e IV). L'esame citologico del nodulo tiroideo e del linfonodo di maggiori dimensioni (circa 2 cm) documentavano la presenza di carcinoma papillifero della tiroide. In considerazione delle dimensioni del tumore primitivo e dell'invasività loco-regionale, a completamento della stadiazione pre-operatoria veniva effettuata una tomografia computerizzata (TC) del collo e torace con mezzo di contrasto, che confermava la presenza delle suddette lesioni e rivelava la presenza di metastasi multiple polmonari bilaterali, la maggiore di circa 2 cm di diametro massimo a livello del lobo inferiore del polmone sinistro.

Nel febbraio 2016 il paziente veniva sottoposto a intervento di tiroidectomia totale, linfadenectomia del compartimento centrale bilaterale e latero-cervicale sinistra (livelli III e IV). L'esame istologico documentava carcinoma papillifero della tiroide uni-focale, di 4 cm di diametro massimo, con estensione extra-tiroidea, variante a cellule alte, con una mutazione somatica *BRAF V600E*; 10 metastasi linfonodali, di cui 4 del compartimento centrale e 6 latero-cervicali di sinistra. In base alla classificazione TNM AJCC/UICC 2009, 7° edizione, la malattia veniva classificata come pT3, pN1b, cM1, stadio IVc.

Nel marzo 2016 il paziente veniva sottoposto a trattamento radiometabolico con I-131 (attività somministrata: 5.5 GBq [150 mCi]) in sospensione della terapia ormonale sostitutiva tiroidea. La scintigrafia corporea totale (SCT) eseguita 7 giorni dopo la somministrazione di radioiodio rivelava captazione di I-131 a livello del letto tiroideo (0.5% dell'attività somministrata) e di alcune metastasi sub-centimetriche del parenchima polmonare; le lesioni polmonari di maggiori dimensioni non presentavano captazione visibile di radioiodio. Il giorno della somministrazione di I-131 il TSH era 68 mIU/L e la tireoglobulina 72 ng/mL in assenza di anticorpi interferenti. Una tomografia a emissione di positroni (¹⁸F-FDG PET) dimostrava la presenza di captazione a livello delle localizzazioni polmonari che non captavano I-131.

Discussione

Il paziente oggetto di discussione presenta un carcinoma papillifero della tiroide, variante a cellule alte, esordito clinicamente con la comparsa di linfadenopatie latero-cervicali. La stadiazione pre-operatoria (TC collo e torace) e post-operatoria (I-131 SCT e ¹⁸F-FDG PET) documentavano la presenza simultanea di multiple metastasi polmonari (stadio IVc): alcune delle lesioni secondarie captavano il radioiodio, altre senza segni di captazione di I-131 avevano elevata attività glicometabolica all'esame PET.



Di fronte a queste informazioni, i punti oggetto di discussione sono i seguenti:

- ci sono i criteri minimi per definire la malattia refrattaria a successivi trattamenti con radioiodio?
- quale dovrebbe essere la successiva gestione diagnostico-terapeutica?

Definizione di carcinoma della tiroide refrattario al radioiodio

Quattro scenari identificano e definiscono la maggioranza dei pazienti con CDT refrattari alla terapia con I-131 (5):

1. metastasi che non captano il radioiodio sin dal primo trattamento con I-131;
2. lesioni tumorali che perdono la capacità di captare il radioiodio nel corso del tempo, dopo un'evidenza iniziale di captazione del radio-farmaco. In questi casi le iniziali somministrazioni di I-131 colpiscono ed eradicano le cellule in grado di captare il radioiodio, ma non quelle meno differenziate, che non captano il radioisotopo dello iodio. Tali residui tumorali sono ad alto rischio di andare incontro a progressione;
3. presenza di alcune metastasi avide di I-131 e altre che non captano il radioiodio. In questi casi è probabile che si verifichi progressione nelle lesioni senza evidenza di captazione dello I-131;
4. metastasi che progrediscono nonostante una captazione significativa dello I-131 da parte di tutte le lesioni tumorali e nonostante un adeguato trattamento radiometabolico. È stato dimostrato che in caso di progressione dopo un trattamento adeguato con I-131, è inefficace una successiva somministrazione di radioiodio (1).

Il primo gruppo rappresenta circa il 30% di tutti i pazienti con metastasi a distanza da CDT, con sopravvivenza a 10 anni di circa il 10% (vs 92% nei casi radioiodio-responsivi) in assenza di approcci terapeutici efficaci. I gruppi 2, 3 e 4 costituiscono complessivamente circa il 38% dei casi con malattia avanzata, con sopravvivenza a 10 anni di circa il 30% (1).

Prevedere la resistenza alla terapia radiometabolica con I-131 nel caso di pazienti con lesioni che captano il radioiodio è un compito difficile. I dati della letteratura suggeriscono che questa evenienza sia più frequente in:

- soggetti di età avanzata (il rischio aumenta progressivamente dopo i 45 anni);
- carcinomi tiroidei con istotipi poco differenziati;
- lesioni tumorali grandi (> 1 cm), multiple, multi-organo;
- presenza di metastasi ossee multiple;
- lesioni con elevata attività glicometabolica, captanti il ¹⁸F-FDG alla PET (1,6).

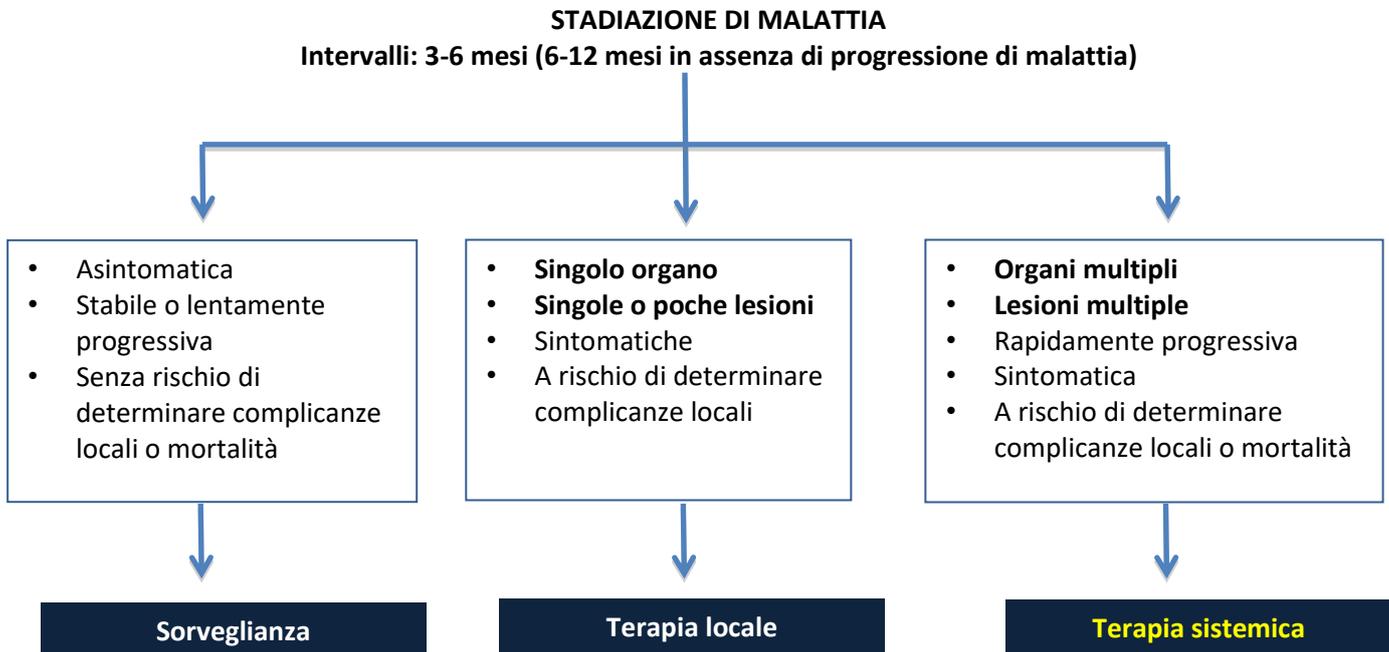
Un numero crescente di evidenze indica che la presenza di specifici profili molecolari (tumori portatori di mutazioni dell'oncogene *BRAF* o cosiddette *BRAF-like*) è predittiva di ridotta espressione dei geni coinvolti nel metabolismo dello iodio, con conseguente ridotta avidità per il radio-farmaco iodato (7).

Il nostro paziente aveva alcune metastasi di piccola taglia captanti il radioiodio alla SCT post-terapeutica e altre lesioni di dimensioni maggiori non captanti il radiofarmaco. L'incremento dei livelli sierici di TSH dopo sospensione della terapia ormonale sostitutiva tiroidea era appropriato e non c'erano elementi anamnestici a suggerire una contaminazione iodica. Pertanto, erano escluse le condizioni tecniche che possono precludere l'eventuale captazione del radioiodio da parte dei tessuti tumorali metastatici. In base a queste considerazioni, il CDT del paziente è stato considerato refrattario alla terapia con I-131 e non sono state somministrate ulteriori attività di radioiodio. Da notare che il paziente presentava alcune caratteristiche cliniche predittive di refrattarietà al trattamento radiometabolico: età (68 anni), istotipo (carcinoma papillifero variante a cellule alte), estensione di malattia (lesioni multiple, la maggiore di circa 2 cm) e genotipo (mutazione somatica dell'oncogene *BRAF*). La captazione del ¹⁸F-FDG di alcune lesioni tumorali rappresenta un ulteriore fattore predittivo di refrattarietà alla terapia con I-131.

Trattamento medico del carcinoma della tiroide resistente al radioiodio

La figura riassume il protocollo di sorveglianza e l'approccio terapeutico al paziente con CDT refrattario al trattamento con radioiodio. **In caso di localizzazioni tumorali clinicamente significative** (sintomatiche e/o che esponano il paziente a rischio di complicanze locali o di mortalità), **e/o rapidamente progressive, non candidabili a terapie loco-regionali, dovrebbe essere preso in considerazione l'inizio di una terapia farmacologica anti-tumorale.** Il trattamento dovrebbe iniziare preferibilmente **prima che il tumore invada le vie respiratorie o digestive**, dato l'elevato rischio di grave emorragia durante terapia. È sempre necessario **valutare preliminarmente** che il paziente possa assumere in **sicurezza** il trattamento prescelto, considerando il profilo di tossicità del farmaco e le comorbilità.

Selezione dei casi candidabili a un trattamento sistemico tra i pazienti con carcinoma differenziato della tiroide resistente alla terapia radiometabolica con I-131



Attualmente i farmaci di prima linea per il trattamento dei CDT refrattari alla terapia radiometabolica sono rappresentati dagli inibitori di protein-chinasi. In particolare, due farmaci sono approvati in Italia con questa indicazione: lenvatinib e sorafenib. Solo per il primo l'AIFA ha autorizzato l'utilizzo in regime di rimborsabilità con la seguente indicazione: "trattamento del carcinoma differenziato della tiroide (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) progressivo, localmente avanzato o metastatico, refrattario allo iodio radioattivo" (determina n. 718/2016, GU Serie Generale n.134 del 10-06-2016). Per tale motivo la successiva discussione è incentrata sull'utilizzo nella pratica clinica del **lenvatinib**.

Lo studio SELECT, che ha portato all'approvazione di tale farmaco da parte delle autorità regolatorie, internazionale, multicentrico, randomizzato, di fase 3, ha confrontato lenvatinib (24 mg/die) vs placebo in 392 pazienti con CDT localmente avanzato o metastatico, refrattario al radioiodio, in progressione in un intervallo di tempo di 13 mesi (8). Il trattamento con lenvatinib **migliorava significativamente la sopravvivenza libera da progressione di malattia** (*progression free survival* - PFS) rispetto al placebo: rispettivamente 18.3 mesi (IC95% 15.1-non valutabile) vs 3.6 mesi (IC95% 2.2-3.7). L'*hazard ratio* (HR) per progressione o decesso era 0.21 (IC99% 0.14-0.31). La percentuale di risposte oggettive secondo i criteri radiologici RECIST (riduzione delle dimensioni del tumore > 30% rispetto al *baseline*) nei pazienti trattati con lenvatinib era del 65% (inclusi 4 pazienti con risposta completa). Al momento della pubblicazione dello studio non erano documentabili differenze significative di OS tra i due bracci di trattamento. Tale risultato risente del disegno dello studio, che consentiva il passaggio dal braccio placebo a quello di trattamento in caso di progressione di malattia. Questi dati riassumono i risultati principali sull'efficacia del trattamento, ma ci sono dei risultati secondari nello studio SELECT di interesse nel caso di utilizzo del farmaco nella pratica clinica:

- nei pazienti in cui è stata documentata una riduzione del volume tumorale secondo i criteri RECIST (TC e/o RM), i **tempi di risposta alla terapia** erano **precoci** (mediana 2 mesi, *range* 1.9-3.5), permettendo al clinico di effettuare sin dalle fasi iniziali del trattamento un bilancio sull'opportunità di continuare o meno il farmaco;
- il farmaco aveva **pari probabilità di efficacia nei pazienti mai trattati o già trattati** in precedenza con un altro inibitore di protein-chinasi (PFS pari a 18.7 e 15.1 mesi, rispettivamente);
- l'aumento della PFS è stato osservato **sia nei pazienti con carcinoma papillifero che follicolare**; in quest'ultimo gruppo è stato documentato anche un beneficio in termini di OS rispetto al braccio placebo (HR 0.41, IC95% 0.18-0.97);

- le **risposte terapeutiche** erano **indipendenti dalle dimensioni delle lesioni tumorali** al momento dell'inizio del farmaco (i miglioramenti della PFS erano analoghi in caso di metastasi tumorali ≤ 35 mm, 35-60 mm, 60-92 mm, > 92 mm).

A fronte dei risultati di efficacia, ci sono quelli sulla **tossicità** della terapia. In tutti i pazienti trattati con lenvatinib nello studio SELECT sono stati riportati eventi avversi legati al farmaco. I più comuni sono stati: ipertensione arteriosa (68%), diarrea (59%), astenia (59%) e riduzione dell'appetito (50%). Tali tossicità hanno portato a riduzione della dose del farmaco nel 68% dei casi e sospensione nel 14%. Nel braccio di trattamento con lenvatinib (261 pazienti) ci sono stati 20 eventi avversi fatali, di cui 6 (2%) attribuiti dagli sperimentatori al farmaco (un'embolia polmonare, un *ictus* emorragico, 4 decessi per deterioramento dello stato generale).

Sulla base dell'esperienza degli studi clinici e *post-marketing*, è necessario sottolineare che **la sospensione del lenvatinib per effetti collaterali nei pazienti che rispondono al trattamento si associa a progressione** di malattia; nei casi in cui è possibile re-introdurre il farmaco, si osserva un recupero della risposta terapeutica.

La **dose minima efficace** varia da paziente a paziente e i fattori predittivi di risposta non sono ancora definiti. Tali dati sottolineano da una parte l'importanza di un'attenta analisi costo-beneficio nel selezionare i casi candidabili al trattamento (cfr figura), dall'altra la necessità che i pazienti siano gestiti da gruppi multi-disciplinari con esperienza nella cura dei carcinomi tiroidei avanzati e nell'utilizzo di farmaci anti-tumorali. La prevenzione di alcuni effetti collaterali è possibile attraverso programmi educativi del paziente che coinvolgano anche il medico di base e seguendo specifici protocolli di sorveglianza delle tossicità.

Tornando al nostro paziente

Dopo essere stato giudicato refrattario a ulteriori trattamenti con radioiodio, il paziente ha iniziato un programma di sorveglianza attiva delle lesioni tumorali. Una TC torace del luglio 2016 (a distanza di circa 3 mesi dal trattamento radiometabolico con I-131 e dopo 6 mesi dalla precedente TC) documentava una progressione significativa di malattia a livello delle metastasi polmonari che non captavano il radioiodio (aumento delle dimensioni tumorali di circa il 35% secondo i criteri RECIST). Questo dato rappresenta un ulteriore criterio di resistenza al trattamento con radioiodio.

La storia clinica del paziente veniva pertanto discussa collegialmente all'interno di un gruppo multidisciplinare per la gestione dei carcinomi tiroidei avanzati. Considerando la presenza di multiple lesioni polmonari, di dimensioni significative, in progressione in un intervallo di tempo di circa 6 mesi, veniva consigliato l'inizio di un trattamento con lenvatinib (appena approvato in quel periodo dall'AIFA), alla dose di 24 mg/die. Poiché il paziente era iperteso, prima dell'inizio del farmaco anti-tumorale è stato effettuato un monitoraggio della pressione arteriosa con la successiva ottimizzazione della terapia in corso (obiettivo $< 140/90$ mmHg).

Iniziato il trattamento, è stato applicato un programma di sorveglianza delle tossicità attese. Il paziente ha avuto un aumento dei valori di pressione arteriosa (grado 2, gestito con il potenziamento della terapia anti-ipertensiva) e la comparsa di astenia (grado 3), che ha portato a riduzione della dose di lenvatinib a 20 mg/die. Il controllo TC effettuato a circa 2 mesi dall'inizio della terapia documentava una risposta parziale delle lesioni tumorali (riduzione delle dimensioni di circa il 38% secondo i criteri RECIST). Il paziente a maggio 2017 è ancora in trattamento, alla stessa dose (20 mg/die), con beneficio clinico (le successive indagini radiologiche hanno documentato ulteriore riduzione delle dimensioni delle lesioni *target*, con risposta RECIST a 9 mesi pari a circa il 46%), e buona tolleranza (continua a riferire periodi di astenia di grado 2).

Conclusioni

La somministrazione di dosi terapeutiche di I-131 rappresenta la terapia "bersaglio" più efficace e di prima linea nel trattamento dei pazienti con metastasi a distanza da CDT. Tuttavia, circa due terzi di essi presentano sin dalla diagnosi o sviluppano nel corso del tempo resistenza al trattamento con I-131. In questi casi abbiamo a disposizione nuove terapie anti-tumorali (**inibitori di proteina-chinasi**) efficaci nel controllo di malattia, **in grado di bloccare e ritardare la progressione tumorale**. La necessità di assumere a tempo indeterminato questi farmaci espone il paziente a tossicità croniche. **La scelta di iniziare il farmaco necessita pertanto di un'attenta analisi costo-beneficio e della gestione da parte di gruppi multidisciplinari altamente specializzati.**

Bibliografia

1. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 2892-9](#).
2. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [2007, 3: 260-9](#).
3. Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 2840-3](#).
4. Russo D, Damante G, Puxeddu E, et al. Epigenetics of thyroid cancer and novel therapeutic targets. *J Mol Endocrinol* [2011, 46: R73-81](#).
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
6. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 498-505](#).
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* [2014, 159: 676-90](#).
8. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* [2015, 372: 621-30](#).