

TIREOPATIE DA IMMUNO-TERAPIA ONCOLOGICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'immuno-terapia oncologica si fonda essenzialmente sul principio del riconoscimento di antigeni tumore-specifici da parte di linfociti del paziente. Essa può sfruttare sia l'immunità umorale che cellulo-mediata e può prevedere l'uso di: citochine, anticorpi monoclonali anti-antigeni tumorali o inibitori dei *check-point* immunitari, virus oncolitici, trasferimento adottivo di cellule T e vaccini anti-cancro.

In tutti questi tipi di terapia si possono avere disfunzioni tiroidee. Un'interessante revisione ha analizzato la letteratura pubblicata sull'argomento fino al marzo 2017.

CITOCINE

Tra i primi tentativi di immuno-terapia oncologica ci sono stati quelli con interleuchina-2 (IL-2) e interferone gamma, poi progressivamente abbandonati in favore di opzioni più moderne ed efficaci.

Inerleuchina-2

Meccanismo d'azione: promuove la differenziazione e proliferazione dei linfociti T e l'azione dei *natural killer*.

Uso clinico: melanoma metastatico, carcinoma a cellule renali.

Prevalenza di disfunzione tiroidea: 22% per tireopatie non altrimenti specificate, 15-40% per ipotiroidismo, 19% per ipertiroidismo (anche subclinico transitorio).

Patogenesi: probabilmente multi-fattoriale, si associa alla comparsa di auto-immunità tiroidea.

Interferone gamma

Meccanismo d'azione: immuno-modulazione, proprietà anti-virali e anti-neoplastiche.

Uso clinico: oltre che in oncologia, è stato utilizzato anche per malattie autoimmuni (ad esempio sclerosi multipla) e infettive (ad esempio epatite virale).

Prevalenza di disfunzione tiroidea: variabile dall'1 al 50% per tireopatie in generale, 20% per ipotiroidismo autoimmune, 2-3% per tiroidite distruttiva.

Patogenesi: espressione ectopica sul tireocita di molecole del complesso di isto-compatibilità, con aumento della presentazione di auto-antigeni; linfocitosi con incremento percentuale di linfociti *natural killer* e B.

INIBITORI DEI CHECK-POINT IMMUNITARI

Sono possibili, e ormai ben noti, effetti collaterali a carico di ipofisi, tiroide e, più raramente, surreni e pancreas endocrino. L'ipo e/o ipertiroidismo possono svilupparsi in fase relativamente precoce durante la terapia con questi farmaci (mediana di 9-11 settimane circa dopo l'inizio di nivolumab o dopo 2-3 dosi di ipilimumab) e comunque in qualunque fase del trattamento. Raramente la gravità della tireopatia è tale da richiedere la sospensione della terapia o incidere sulla sopravvivenza.

Meccanismo d'azione: promozione della risposta delle cellule T ai tumori attraverso l'inibizione dei cosiddetti *check-point* immunitari, vie metaboliche che regolano in senso inibitorio l'azione dell'immunità cellulo-mediata. Tra le principali vi sono le vie CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) e PD-1/PD-1 ligando (*programmed cell death protein-1*). Tra gli anticorpi anti-CTLA-4, più spesso associati a ipofisite, ricordiamo ipilimumab e tremelimumab; tra gli anti-PD-1, pembrolizumab, nivolumab e pidilizumab; tra gli anti-PD-L1, durvalumab, atezolizumab, avelumab.

Uso clinico: melanoma e la maggior parte dei tumori solidi (in particolare del polmone e del rene).

Prevalenza di disfunzione tiroidea: alto rischio di tireopatie autoimmuni, maggiore per gli anticorpi anti-PD-1 e ancor di più quando si associano diversi farmaci (tabella), come ad esempio per la combinazione di ipilimumab con nivolumab nella terapia del melanoma. Nel caso degli anticorpi anti-PD-1 si possono avere anche tiroiditi distruttive, con una prevalenza del 12%. In particolare, per nivolumab sono stati documentati ipotiroidismo (2-40%; rischio relativo = 12), ipertiroidismo e tiroidite (1-6.5%) e, più in generale, possono verificarsi tireotossicosi transitoria, ipotiroidismo transitorio o definitivo, orbitopatia tiroidea, tiroidite silente, peggioramento di pre-esistente tireopatia autoimmune e, raramente, forme gravi come tempesta tiroidea ed encefalopatia responsiva agli steroidi. Più spesso si tratta di forme lievi di tiroidite silente su base autoimmune.



Prevalenza di disfunzione tiroidea da farmaci inibitori dei <i>check-point</i> immunitari			
Tipo di trattamento	Disfunzione tiroidea non altrimenti specificata	Ipotiroidismo	Iperitiroidismo*
Anti-CTLA-4	23%	4-15%	3%
Anti-PD-1	39%	9-40%	1-13%
Anti-PD-L1	7-21%	7-21%	10%
Anti-CTLA-4 + anti-PD-1 o anti-PD-L1	50%	2-27%	22-30%

*Le percentuali relative all'ipertiroidismo comprendono anche forme subcliniche transitorie

Patogenesi: reazione cellulo-mediata contro auto-antigeni in seguito alla *down*-regolazione dei linfociti T regolatori e alla promozione dei linfociti T effettori, induzione di auto-immunità tiroidea, legame degli anticorpi a PD-L1 e PD-L2 presenti nei tireociti normali; sono stati descritti inoltre anticorpi anti-cellule tireotrope.

VIRUS ONCOLITICI

Meccanismo d'azione: infezione di cellule neoplastiche ad opera di un virus *Herpes Simplex* combinata con un fattore di crescita (GM-CSF), che determina sia un effetto cito-tossico diretto, sia il rilascio di antigeni tumorali in grado di indurre la risposta immunitaria (effetto indiretto).

Uso clinico: melanoma.

Prevalenza di disfunzione tiroidea: rara.

Patogenesi: non nota.

TRASFERIMENTO ADOTTIVO DI CELLULE T

Meccanismo d'azione: auto-trapianto di linfociti infiltranti il tumore, dopo isolamento ed espansione in colture contenenti IL-2 e antigeni tumorali ricombinanti, sintetizzati dopo il sequenziamento dell'esoma della neoplasia del paziente.

Uso clinico: melanoma, neoplasie ematologiche.

Prevalenza di disfunzioni tiroidee: finora non sono state descritte disfunzioni endocrine, ma potrebbero essere possibili visto che l'esperienza con questa strategia terapeutica è ancora limitata.

Patogenesi: si potrebbe ipotizzare un meccanismo auto-immune.

VACCINI ANTI-CANCRO

Meccanismo d'azione: vengono iniettate nel paziente cellule cancerose, preventivamente irradiate per prevenirne la replicazione nell'ospite, o antigeni tumorali purificati, con l'obiettivo di indurre e amplificare la risposta immunitaria tumore-specifica. Possono essere utilizzati da soli o in associazione a IL-2, GM-CSF, batteri inattivi, adiuvanti. Il vaccino può essere sia autologo (cellule tumorali del paziente) che allogenico (cellule di un altro paziente con una neoplasia simile).

Uso clinico: carcinoma prostata, pancreas, colon, polmone, melanoma, a cellule renali. Complessivamente, non ci sono stati finora benefici significativi in termini di sopravvivenza.

Prevalenza di disfunzione tiroidea: 0-25% per tireopatie non altrimenti specificate, 4-11% per ipotiroidismo, 11-24% per ipertiroidismo (anche subclinico transitorio).

Patogenesi: mimetismo molecolare con auto-antigeni tiroidei, induzione di auto-immunità tiroidea.

APPROCCIO PRATICO ALLA GESTIONE DELLE TIREOPATIE CORRELATE ALL'IMMUNO-TERAPIA ONCOLOGICA

Sulla base dei dati disponibili, in attesa di nuove evidenze che possano consentire di formulare linee guida specifiche, appare utile **dosare in tutti i pazienti** sottoposti a immuno-terapia oncologica:

- subito prima dell'inizio della terapia: anticorpi anti-TPO e anti-Tg, TSH e FT4;
- in corso di terapia: TSH e FT4, ogni 2-3 mesi in caso di positività degli auto-anticorpi o meno frequentemente in caso di assenza, secondo giudizio clinico.

La presenza di **tireopatia pre-esistente non costituisce una controindicazione** all'immunoterapia oncologica, ma si raccomanda un monitoraggio più stretto della funzione tiroidea.

In caso di insorgenza *de novo* di tireopatia, la sospensione dell'immuno-terapia non è generalmente richiesta, data l'efficacia della terapia tiroxinica per l'ipotiroidismo e di tionamidi e β -bloccanti per l'ipertiroidismo.

Sia l'**ipotiroidismo** che l'**ipertiroidismo conclamati** vanno trattati secondo le linee guida correnti. L'uso di corticosteroidi è raccomandato solo in caso di concomitante ipofisite o di orbitopatia di Graves, qualora questa sia di grado moderato-severo e non migliori dopo la sospensione dell'immuno-terapia.

Non ci sono evidenze forti per raccomandare o controindicare la terapia delle **disfunzioni tiroidee subcliniche** nei pazienti oncologici, per cui si rimanda al giudizio clinico; sembra tuttavia ragionevole proporre un iniziale periodo di osservazione, anche alla luce delle possibili interferenze transitorie sulla funzione tiroidea sia della malattia neoplastica che delle terapie oncologiche.

CONCLUSIONI

L'immuno-terapia oncologica può essere causa di disfunzioni endocrine in generale e tiroidee in particolare. È possibile che gli eventi avversi endocrini siano ancora non correttamente stimati per la presenza di diversi **fattori confondenti** presenti nei pazienti oncologici: *sick euthyroid syndrome*, terapia con steroidi e/o altri farmaci con effetto sulla funzione tiroidea (ad esempio inibitori di tirosin-chinasi), radioterapia, esecuzione di TC con mdc iodati, sottovalutazione in favore di sintomi e segni legati alla malattia neoplastica, soprattutto se avanzata.

Sono possibili, come per le tireopatie associate a nivolumab, sia forme di ipotiroidismo di marcata entità che forme di tireopatia ad atteggiamento funzionale fluttuante, con rapido passaggio dall'iper all'ipotiroidismo, e l'insorgenza può essere rapida.

BIBLIOGRAFIA

1. Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, et al. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. J Endocrinol Invest [2018, 41: 625-38](#).
2. Di Donna V, Corsello SM. Disfunzione tiroidea da nivolumab. AME News [6/2018](#).
3. Di Donna V, Corsello SM. Le disfunzioni endocrine da farmaci inibitori dei checkpoint immunitari. AME Flash [1/2017](#).
4. Torino F, Barnabei A, Paragliola R, et al. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. Thyroid [2013, 23: 1345-66](#).