

IMMUNOTERAPIE PER TUMORI METASTATICI E RISCHIO DI TIROIDITE SILENTE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La **tiroidite silente** è una forma di tiroidite linfocitaria caratterizzata da iperplasia tiroidea, assenza di dolore e tireotossicosi transitoria a bassa captazione, talora seguita da una fase di ipotiroidismo e successiva *restitutio ad integrum* della funzione tiroidea. Questa condizione, oltre ad associarsi ad altre malattie endocrine a patogenesi autoimmune, è stata descritta anche a seguito dell'utilizzo di terapie con interferone, inibitori della tirosin-kinasi, interleuchine o terapia radiante.

Un recente lavoro presentato da Walfish (Mount Sinai Hospital, Toronto) all'84° congresso dell'*American Thyroid Association* ha dimostrato che pazienti trattati con immunoterapia per tumori metastatici corrono il rischio di sviluppare una tiroidite silente.

I nuovi approcci immunoterapici per il trattamento di neoplasie metastatiche hanno come bersaglio due importanti regolatori della risposta immunitaria: l'antigene CTLA4, espresso sui linfociti T citotossici, e la proteina PD1. È già stato dimostrato che l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti-CTLA4 (ipilimumab) si associa a diversi effetti collaterali endocrini immuno-mediati, come ipofisite linfocitaria/ipopituitarismo, tiroidite/ipotiroidismo e, più raramente, disfunzioni surrenaliche. Inoltre, la terapia combinata ipilimumab e anticorpi anti-PD1 fa aumentare ad oltre il 20% il rischio di tiroidite e ipotiroidismo. È stata descritta l'associazione fra uso degli Ab anti-PD1 (pembrolizumab e nivolumab) e sviluppo di ipofisite linfocitaria, ma non è ancora stata stabilita con certezza l'entità dei possibili effetti endocrini soprattutto a patogenesi autoimmune legati all'utilizzo di questi farmaci.

Walfish ha valutato **10 pazienti** (6 F, età media 55 anni) **in terapia con Ab monoclonali anti-PD1** per tumore metastatico (7 con melanoma e 3 con tumore polmonare non a piccole cellule), che hanno sviluppato sintomi di disfunzione tiroidea. In particolare:

- **in sei** pazienti è stata evidenziata una **transitoria tireotossicosi**, trattata con beta bloccante. È stato escluso il morbo di Graves, anche se in 4 è stata successivamente documentata una positività anticorpale (Ab anti-Tg e anti-TPO). Secondo il classico andamento della tiroidite silente, la tireotossicosi è rientrata spontaneamente in 4-6 settimane, seguita da ipotiroidismo che ha richiesto terapia sostitutiva con levotiroxina;
- **negli altri quattro** pazienti, tutti con positività degli Ab anti-tiroide, non è stata riportata la fase di transitoria tireotossicosi, mentre è stato documentato un **ipotiroidismo** circa 6-8 settimane dopo l'inizio della terapia, per cui è stato necessario iniziare terapia sostitutiva, protratta per almeno 6 mesi. L'autore sottolinea la possibilità che la fase iniziale di tireotossicosi non sia stata adeguatamente diagnosticata dai curanti in questi 4 pazienti, decorrendo quindi inosservata.

Questi dati, anche se riportati su un numero esiguo di casi, sottolineano l'importanza di **monitorare la funzione tiroidea in pazienti sottoposti a immunoterapia**, soprattutto in presenza di una sottostante malattia autoimmune della tiroide. Proprio come dimostrato per le tireopatie legate all'uso degli anticorpi anti-CTLA4, il rischio di sviluppare tiroidite silente con l'utilizzo degli anti-PD1 risente di un *background* genetico.

Bibliografia

1. Melville NA. Immunotherapy for metastatic cancer linked to thyroid disease. <http://www.medscape.com/viewarticle/834730>
2. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* **2014**, *21*: 371-81.
3. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol* **2013**, *169*: R153-64.
4. Barbaro D. Complicanze tiroidee delle patologie o terapie oncologiche. [Endowiki](#).

