

LG 2019 ETA SU TRATTAMENTO E FOLLOW-UP DEL K TIROIDEO AVANZATO RADIOIODIO-REFRATTARIO

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Sono state pubblicate nel 2019 le linee guida (LG) sul trattamento e il *follow-up* del carcinoma tiroideo avanzato radioiodio-refrattario, stilate da una *task force* della *European Thyroid Association* (ETA), costituita da esperti in endocrinologia oncologica tiroidea e da medici nucleari di diversi paesi europei (1).

La grande maggioranza dei carcinomi tiroidei differenziati (DTC) che origina dall'epitelio follicolare ha una prognosi molto favorevole (2,3), ma il 5-10% dei pazienti sviluppa malattia metastatica, che può frequentemente diventare refrattaria al trattamento con radioiodio (RAI), con impatto negativo sulla prognosi (4,5) e con aspettativa media di vita di 3-5 anni.

La recente LG dell'ETA (1) contiene 39 raccomandazioni (R), volte a migliorare il trattamento e il *follow-up* di questa impegnativa patologia e sottolinea l'importanza di *team* multi-disciplinari specialistici (DMT) nella gestione di questi pazienti.

Epidemiologia (R 1-3)

La possibilità di de-differenziazione e lo sviluppo di refrattarietà al RAI (RAI-R) vanno tenuti in considerazione. I carcinomi tiroidei poco differenziati sono frequentemente RAI-R e ad elevato rischio di evoluzione metastatica. La RAI-R si manifesta in circa il 60-70% dei tumori tiroidei metastatici, ma in meno del 5% di tutti i pazienti con DTC.

Definizione di refrattarietà al radioiodio (R 4-7)

La RAI-R è certa in presenza di lesioni radiologicamente dimostrabili, che non captano il RAI dopo una dose terapeutica somministrata nel paziente preparato con alti livelli di TSH e con dieta a basso contenuto iodico.

Nei pazienti senza captazione o con un *pattern* misto di captazione (in cui alcune lesioni captano e altre no), o con malattia in progressione nonostante la captazione di RAI, sono necessari DMT dedicati che valutino benefici e rischi della continuazione della terapia con RAI, eventualmente combinata con trattamenti locali. La progressione di malattia deve essere documentata radiologicamente, utilizzando i criteri RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) in un lasso di tempo di 6-12 mesi (6). La tireoglobulina (Tg) può essere utilizzata come indicatore di progressione, ma non come surrogato della valutazione radiologica.

Aspetti diagnostici della malattia avanzata (R 8-13)

Viene raccomandata un'accurata **valutazione clinica** a ogni visita di *follow-up*, che riservi particolare attenzione alle manifestazioni locali e di crescita a distanza della neoplasia, ai sintomi generali (quali dolore, astenia, inappetenza, calo di peso) e al loro impatto sulla qualità della vita (QoL) quotidiana del paziente.

Gli **esami di laboratorio** devono includere TSH, FT4, calcemia (specie nel caso sia presente ipoparatiroidismo post-chirurgico), Tg e anticorpi anti-Tg (TgAb), per valutare le modificazioni nel tempo della Tg, che deve essere determinata sempre con lo stesso metodo di dosaggio (ma non è affidabile in presenza di TgAb). Un tempo di raddoppiamento della Tg < 1 anno è indice di rapida progressione della malattia, ma esistono forme aggressive in cui la secrezione di Tg è scarsa.

Diagnostica per immagini: la crescita del tumore è valutata con TC seriate, ripetute a intervalli di 6-12 mesi, applicando i criteri RECIST. Importante è anche la valutazione del volume delle lesioni, ad esempio delle metastasi polmonari, come marcatore prognostico di crescita neoplastica. Il "carico" tumorale (*tumor burden*) è valutato con metodiche di *imaging*, che comprendono ecografia del collo, TC ad alta risoluzione di collo/torace/addome ed encefalo. Le metastasi ossee vengono valutate con scintigrafia ossea e TC mirata. La FDG-PET/TC permette di acquisire importanti informazioni prognostiche, in particolare nei pazienti che hanno sviluppato RAI-R, con impatto prognostico negativo per le lesioni ad aumentata captazione di glucosio. Inoltre, quando indicato, vengono utilizzate indagini diagnostiche, come la broncoscopia o l'esofago-gastroscopia, mirate a valutare l'estensione locale e la presenza di complicanze ad essa legate.



Da tenere presente anche l'importanza del **contributo del patologo** per la comprensione della biologia del tumore, con un'attenta revisione anche dell'isto-patologia iniziale e con eventuali indagini molecolari, che al presente hanno impatto limitato sulla gestione della malattia, ma che possono diventare utili nell'ambito di *trial* clinici su nuove applicazioni di *targeted therapy*.

Il messaggio principale è che **solo la combinazione di più strumenti diagnostici e la loro interpretazione da parte di DMT di esperti** in endocrinologia, endocrinologia oncologica, chirurgia endocrina, medicina nucleare, radiologia e anatomia patologica possono fornire le informazioni necessarie al processo decisionale per la scelta del trattamento e del *follow-up*, che andrà condivisa con il paziente.

Trattamenti locali (R 14-15)

Se la progressione è limitata a una singola lesione o a più lesioni nello stesso organo, va presa in considerazione la possibilità di trattamenti locali, inclusa la chirurgia. Peraltro, la possibilità di trattamenti locali va presa in considerazione anche in pazienti già in terapia con inibitori multi-chinasici (MKI), se una singola lesione inizia a crescere.

I trattamenti locali comprendono, **oltre la chirurgia**:

- **radioterapia** esterna, con l'obiettivo di ridurre il tasso di crescita del tumore e di controllare i sintomi, considerando anche la possibilità di radiochirurgia stereotassica;
- **manovre** per affrontare compressione, infiltrazione e invasione del **lume tracheale**;
- **tecniche interventistiche percutanee**:
 - **vascolari** (embolizzazione e chemio-embolizzazione trans-arteriosa);
 - **ablative**, volte a ottenere la necrosi del tessuto neoplastico (termo-ablazione con radiofrequenze, crio-ablazione, ecc);
 - **cemento-plastica di metastasi ossee** osteolitiche, per ridurre il dolore e migliorare la stabilità dell'osso colpito.

Trattamento con inibitori multi-chinasici (R 16-18)

Non essendoci ad oggi farmaci curativi del carcinoma tiroideo RAI-R ed essendo i MKI accompagnati da effetti collaterali, gli esperti concordano che il trattamento debba essere **iniziato solo** nei pazienti con malattia RAI-R progressiva, con un considerevole "carico" tumorale, quando il mancato inizio porterebbe al pericolo/rischio di complicazioni cliniche nel futuro prossimo. Prima di iniziare i MKI, occorre considerare la possibilità di trattamenti locali. La decisione deve tenere conto di fattori medici legati al paziente (età, stato di salute, comorbidità, contro-indicazioni) e delle preferenze del paziente in relazione agli obiettivi del trattamento e all'accettazione degli eventi avversi.

Riguardo al **dosaggio di questi farmaci**:

- a seguito del trial DECISION (7), l'approvazione per il **sorafenib** è stata data nell'adulto al dosaggio di 400 mg (2 cp da 200 mg) da assumere due volte al giorno, a distanza di 12 ore, un'ora prima oppure 2 ore dopo il pasto;
- a seguito del trial SELECT (8), l'approvazione per il **lenvatinib** nell'adulto è stata data al dosaggio di 24 mg (2 cp da 10 mg e una cp da 4 mg) una volta al giorno.

Entrambi hanno effetti anti-angiogenici.

Viene raccomandato di iniziare il trattamento al dosaggio consigliato, eccetto che nei pazienti con insufficienza renale o epatica, in cui il dosaggio andrà ridotto. È necessario in ogni paziente organizzare una gestione attiva degli eventi avversi(AE), per ridurre il dosaggio del farmaco se necessario. Speciale attenzione va rivolta ai pazienti anziani, che presentano un'incidenza maggiore di AE.

Sono in corso studi sulla possibilità di iniziare la terapia a dosaggi inferiori, senza alterarne l'efficacia.

Come consigliare il paziente e la sua famiglia (R 19-21)

Un attento processo decisionale deve tenere conto di fattori medici, ma anche emozionali, sociali e spirituali del paziente, per arrivare a formulare un piano di trattamento basato sull'opinione di esperti e sull'esperienza di un DMT in cui devono essere rappresentati medici specialisti, ma anche medici di medicina generale, infermieri e *care-giver*. Il paziente e i familiari saranno informati sugli scenari di trattamento proposti, i benefici attesi e gli svantaggi possibili, per decidere insieme la gestione condivisa.

Durata del trattamento e del *follow-up* (R 22-27)

Poiché i MKI sono farmaci citostatici, la crescita cellulare riprende alla loro sospensione; pertanto, il trattamento deve essere **continuato finché c'è l'evidenza di un beneficio clinico**. Devono essere sospesi solo quando si renda disponibile un'altra opzione terapeutica, oppure quando gli AE non siano tollerabili o quando il trattamento non dia più alcun beneficio al paziente.

In caso di **eventi avversi**, il dosaggio del farmaco deve essere ridotto, al fine di mantenere un bilancio tra una buona QoL e il controllo di malattia. La severità degli AE viene valutata con la scala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del *National Cancer Institute* (9): in caso di AE di intensità ≥ 3 , il farmaco va sospeso fino al superamento dell'AE, ma può poi essere ripreso a una dose inferiore. I pazienti vanno istruiti sulla necessità di riferire gli AE quando sono ancora di basso grado, in maniera da poter ridurre il dosaggio, senza la necessità di sospendere il farmaco. Pertanto, devono potersi mettere facilmente in contatto con i medici e il personale infermieristico specializzato che li segue, anche attraverso numeri dedicati.

Le visite di *follow-up* in terapia (ogni 2 settimane per 2 mesi, poi mensili fino al 6° mese, poi trimestrali fino al 12° mese, quindi ogni 4 mesi se il paziente è stabile) devono prevedere monitoraggio clinico, esami ematici (FT4, TSH, TgAb e anti-TPO, elettroliti, emato-chimici di *routine*), controllo pressorio, ECG (con valutazione dell'intervallo Q-T). Per valutare la risposta al farmaco, il primo *imaging* di controllo (TC *whole body* con mdc e/o RM) va effettuato dopo 2-3 mesi dall'inizio della terapia. La FDG PET/TC può essere utile per verificare la riduzione dell'attività metabolica delle lesioni metastatiche. L'*imaging* va poi ripetuto periodicamente.

Gestione degli effetti collaterali dei MKI (R 28-34)

Praticamente tutti i pazienti in trattamento con MKI sperimentano uno o più AE, la cui severità va valutata secondo i criteri CTCAE.

Prima di iniziare il trattamento, va effettuata un'accurata valutazione multi-disciplinare delle caratteristiche cliniche del paziente. Deve essere effettuata un'adeguata educazione del paziente e dei suoi *care-giver* riguardo alle possibili tossicità dei farmaci e alle misure di prevenzione (tra cui la cura della pelle di mani e piedi e l'igiene orale) e di trattamento specifico, e sulla necessità di riferire gli AE quando sono ancora di lieve entità.

Gli AE più frequenti (> 50% dei pazienti) sono l'ipertensione (specie in corso di lenvatinib), la diarrea, il calo di peso, l'anoressia e l'intensa astenia (*fatigue*). Gli AE dermatologici comprendono eritro-disestesia palmo-plantare, eruzioni cutanee e alopecia (più frequenti con il sorafenib), mentre stomatiti e mucositi sembrano più frequenti con il lenvatinib. La pressione e la frazione di eiezione ventricolare vanno ottimizzate prima di iniziare il trattamento. La scelta dell'anti-ipertensivo va personalizzata, utilizzando come farmaci di prima linea ACE-inibitori e calcio-antagonisti, da soli o in associazione.

Gli AE sono **più comuni** nelle prime 3-12 settimane di terapia, poi tendono a diminuire nel corso del trattamento. La diarrea di severità < 3 può essere controllata con aggiustamenti dietetici, integrazione idro-elettrolitica, probiotici e farmaci anti-diarroici. Se la severità è > 3, vanno considerate la riduzione della dose del MKI o la temporanea interruzione. Nel 10% dei pazienti si possono avere artralgie e mialgie. Per quanto riguarda la *fatigue*, è importante ricordare la possibile insorgenza di insufficienza surrenalica nei pazienti trattati con lenvatinib; in questi casi la terapia cortisonica sostitutiva migliora la sintomatologia. TSH e FT4 vanno monitorati frequentemente, in quanto la posologia della terapia per l'ipotiroidismo va aumentata in molti pazienti in terapia con MKI.

AE più rari, ma severi, comprendono s. coronarica acuta, trombo-embolismi arteriosi e venosi, encefalopatia tossica, sanguinamenti gastro-intestinali, perforazioni intestinali (specie se l'anamnesi è positiva per malattie intestinali, colite o diverticolite), fistole gastro-intestinali o non- gastro-intestinali (es. tracheo-esofagee, specie in sede di precedenti esiti chirurgici o radioterapici). Questi eventi richiedono provvedimenti appropriati e l'interruzione della terapia. È anche riportata insufficienza renale da danno glomerulare o tubulo-interstiziale in corso di lenvatinib.

Coinvolgimento del *team* delle cure palliative (R 35-37)

Deve essere precoce per ottimizzare il controllo dei sintomi e fornire supporto psicologico ai pazienti. Possono anche essere considerate terapie ablative locali per il controllo di sintomi specifici e terapie sistemiche (es. zoledronato) per le metastasi ossee.

Considerazioni etiche (R 38-39)

La gestione di questi pazienti deve rispettare i principi etici generali di uguaglianza, competenza, valori culturali, comunicazione medico-paziente, *privacy* e confidenzialità, assenza di conflitto di interessi (10). Il medico deve rispettare le preferenze del paziente autonomo. Una volta che le terapie approvate abbiano fallito, il paziente dovrebbe essere trattato preferibilmente nell'ambito di *trial* clinici su nuove applicazioni di *targeted therapy*.

Conclusioni

Questa LG è un importante strumento per la gestione dei pazienti con DTC avanzato RAI-R e pone l'accento sulla necessità di DTM che devono comprendere endocrinologo, esperto in endocrinologia oncologica, chirurgo endocrino, anatomo-patologo, radiologo, medico nucleare, radiologo interventista, psicologo, nutrizionista, dermatologo e cardiologo, infermieri specializzati, medico di medicina generale e *caregiver*, per potersi **prendere cura integralmente del paziente nei vari stadi della sua malattia**.

Bibliografia

1. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* [2019, 8: 227-45](#).
2. Papini E, Mischischi I. Overview sulla gestione clinica dei tumori differenziati della tiroide. [Endowiki](#).
3. Frasoldati A. Classificazione e stadiazione dei tumori tiroidei. [Endowiki](#).
4. 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](#).
5. Durante C. Trattamento medico del carcinoma tiroideo avanzato resistente al radioiodio. *AME Flash* [18/2017](#).
6. Schwartz LH, et al. RECIST 1.1 Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer* [2016, 62: 138-45](#).
7. Brose MS, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [2014, 384: 319-28](#).
8. Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* [2015, 372: 621-30](#).
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03: [4/6/2010](#).
10. Rosenthal MS, et al. American Thyroid Association Ethics Advisory Committee. Clinical and professional ethics guidelines for the practice of thyroidology. *Thyroid* [2013, 23: 1203-10](#).