

Tireopatie in corso di terapia con inibitori dei check-point immunitari

Alessandro Peri, Elena Margherita Presotto

Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze

Corrispondenza:
a.peri@dfc.unifi.it

Gli inibitori dei check point immunitari (ICPI) rappresentano la nuova frontiera della terapia oncologica (1, 2). I check point immunitari sono piccole molecole espresse da linfociti T citotossici ed includono la *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4), Programmed Death-1 (PD-1) ed il suo ligando (PD-1L). Queste molecole svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario, in quanto esercitano una funzione inibitoria sui processi autoimmuni, che mantiene l'integrità del *self*. L'FDA ha approvato l'uso di diversi Ab anti CTLA-4 (ipilimumab), anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) e anti PD-1L (atezolizumab, durvalumab, avelumab), globalmente indicati come ICPI, per il trattamento di tumori in fase avanzata, quali melanoma, tumore non a piccole cellule del polmone, carcinoma renale, linfoma di Hodgkin, carcinoma della vescica, tumori della testa e del collo.

A causa del loro meccanismo di azione sul sistema immunitario, queste molecole possono favorire l'insorgenza di eventi avversi riconducibili ad attivazione di fenomeni di immunoreattività (*immuno-related Adverse Events*, irAE). Le endocrinopatie sono tra i più frequenti irAE, e sono note l'insorgenza di ipofisite (più frequente in corso di terapia con CTLA-4 inibitori), tireopatie (più frequenti con PD-1 and PD-1L inibitori), iposurrenalismo, diabete mellito. La combinazione di CTLA-4 e PD-1/PD-1L inibitori si associa con la più alta probabilità di sviluppare irAE di tipo endocrino.

Le alterazioni tiroidee sono tra le più frequenti endocrinopatie associate a ICPI (3). Possono presentarsi nella maggior parte dei casi con ipotiroidismo o con una tireotossicosi transitoria (2-3 settimane di solito) seguita da ipotiroidismo. Di solito la fase di tireotossicosi, conseguenza di una tiroidite di tipo distruttivo, si presenta con sintomatologia da lieve a moderata, che può richiedere trattamento con beta-bloccanti. Raramente viene fatto ricorso a trattamento con corticosteroidi. Casi di ipertiroidismo secondario a morbo di Graves, trattati con tireostatici, sono descritti più

raramente. In caso di ipotiroidismo si dovrà valutare l'opportunità di instaurare un trattamento sostitutivo con L-tiroxina.

Le alterazioni tiroidee insorgono da settimane a mesi dopo l'inizio del trattamento con ICPI. Pertanto, è da raccomandare la valutazione della funzione tiroidea prima dell'inizio della terapia e successivamente con cadenza circa mensile. Questa raccomandazione si applica sia a pazienti non affetti già da tireopatia che a coloro che hanno una tireopatia preesistente. Un'alterazione della funzione tiroidea insorta *ex novo* può essere transitoria o diventare permanente.

Per quanto riguarda l'opportunità di continuare il trattamento con ICPI, di solito non vi è controindicazione in caso insorga una tireopatia o si abbia una recrudescenza di una pre-esistente tireopatia. Fa eccezione la tireotossicosi di grado 3 (severa tireotossicosi che richiede ospedalizzazione) o 4 (rischio di morte), per la quale è indicata la sospensione dell'ICPI, almeno fino a quando non si sia ottenuta una regressione verso il grado 2 (sintomatologia moderata) o 1 (sintomatologia lieve o assente).

Interessante è la possibile prospettiva, pur ancora da validare, che la comparsa di irAE durante terapia con ICPI, inclusa la comparsa di tireopatie, possa rappresentare un marker di efficacia della terapia stessa.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Lecture consigliate

1. Chang LS, Romualdo Barroso-Sousa R, Sara M. Tolaney SM, F. Stephen Hodi FS, Ursula B. Kaiser UB, and Min L 2019 Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. End Rev [E Pub ahead of print]
2. Ruggeri RM, Campennì A, Giuffrida G, Trimboli P, Giovanella L, Trimarchi F, Cannavò S. 2018 Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know). J Endocrinol Invest [E Pub ahead of print]
3. Morganstein DL, Lai Z, Spain L, Diem S, Levine D, Mace C, Gore M, Larkin J 2017 Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. Clin Endocrinol (Oxf) 86:614–620