

# La tossicità tiroidea in corso di terapia con PD-1 e PDL-1 inibitori: il ruolo degli anticorpi anti-tireoperossidasi (Ab-TPO) e dell'alterazione della funzionalità al baseline.

Matteo Ferrari<sup>1</sup>, Alice Nervo<sup>1</sup>, Giovanni Gruosso<sup>1</sup>, Sara Basile<sup>1</sup>, Enrica Migliore<sup>2</sup>,  
Alessandro Piovesan<sup>1</sup>, Emanuela Arvat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SCDU Endocrinologia Oncologica, AOU Città della Salute e della Scienza, Università degli studi di Torino.  
<sup>2</sup>Dipartimento di Epidemiologia dei Tumori, AOU Città della Salute e della Scienza, Università degli studi di Torino.

Siracusa, 30  
giugno - 2 luglio  
2022

## CONTESTO

L'immunoterapia, in particolare gli anticorpi anti Programmed-Death 1 (PD-1) e il relativo ligando PDL-1 hanno modificato in maniera sostanziale l'outcome oncologico di molte neoplasie. A fronte della loro grande efficacia, a causa del loro meccanismo di azione in grado di potenziare l'azione del sistema immunitario, questi farmaci possono dare tossicità immunmediata; il sistema endocrino, in particolare la tiroide, è uno dei più coinvolti.

## SCOPO E METODI

Lo scopo di questo studio è stato valutare il ruolo predittivo degli Ab-TPO e delle alterazioni ormonali al baseline nelle alterazioni tiroidee durante terapia con PD-1 e PDL-1 inibitori.

Abbiamo retrospettivamente valutato la funzionalità tiroidea, al baseline e durante terapia, di pazienti afferenti all'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, trattati con PD-1 e PDL-1 inibitori tra 2017 e 2020. Sono stati registrati sia la nuova insorgenza di distiroidismo (DIS) che le variazioni della funzionalità rispetto al baseline. Pazienti tiroidectomizzati e con ipotiroidismo centrale sono stati esclusi dalla casistica.

Dal punto di vista della gravità, abbiamo distinto i distiroidismi in G1 e G2 sulla base dei livelli di TSH e delle frazioni libere (G1 = TSH < 10 o > 0,1 mUI/L o frazioni libere di norma, G2 = TSH > 10 o < 0,1 mUI/L o frazioni libere di norma)

Nei pazienti con normale funzionalità tiroidea al baseline è stata valutata la relazione tra l'insorgenza di distiroidismo e il valore di Ab-TPO al baseline; tali pazienti sono stati divisi in due gruppi sulla base della mediana del titolo anticorpale del nostro campione.

## RISULTATI

Nella nostra popolazione (n=324, età media 67 anni, 49.4% trattati per neoplasia polmonare), il 24.7% dei pazienti ha mostrato l'insorgenza o il peggioramento di un'alterazione tiroidea, nella maggior parte dei casi (69%) ipotiroidismo, dopo un tempo medio di 3,27 mesi (IQR 1,8-6,2) (tabella 2). La maggior parte di questi eventi (70%) sono risultati di grado 2 (tabella 2).

Tra i pazienti con alterazione della funzionalità tiroidea al baseline (14,5 % del nostro campione), il 42.6% ha mostrato un peggioramento della stessa in corso di terapia, con rischio più alto rispetto ai pazienti eutiroidei al baseline, sia all'analisi univariata che multivariata (rispettivamente OR 2.68, IC95% 1.41-5.11; OR 2.44, IC 1.26-4.74).

Tra i pazienti eutiroidei con AbTPO disponibile al baseline (n=97), quelli che hanno sviluppato distiroidismo in corso di terapia avevano un valore di Ab-TPO al baseline significativamente più alto (42, 5 UI/L vs 16,1 UI/L, p = 0,0003); inoltre i pazienti con titolo anticorpale superiore alla mediana della popolazione (12 UI/ml) hanno mostrato un rischio più alto di sviluppare distiroidismo in corso di terapia sia all'analisi univariata che a quella multivariata (OR 5.98, IC95% 1.64-21.88; OR 5.52, IC95% 1.47-20.74) (figura 2).

	DYSTHYR + (n 80)	DYSTHYR - (n 244)	TOTAL (n 324)	p
<b>Age (years) median (IQR)</b>	67.7 (58.4; 73.1)	66.6 (57.7; 73.7)	67.0 (58.2; 73.4)	0.79
<b>Sex N (%)</b>				0.11
M	51 (63.7%)	178 (73%)	229 (70.7%)	
F	29 (36.3%)	66 (27%)	95 (29.3%)	
<b>Cancer type N (%)</b>				0.14
Melanoma	17 (21.3%)	45 (18.4%)	62 (19.1%)	
Lung	32 (40%)	128 (52.5%)	160 (49.4%)	
Other	31 (38.8%)	71 (29.1%)	102 (31.5%)	
<b>Drug N (%)</b>				0.42
PD-1 inhibitors	75 (93.8%)	234 (95.9%)	309 (95.4%)	
PD-L1 inhibitors	5 (6.3%)	10 (4.1%)	15 (4.6%)	

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio

TIME OF ONSET (months) median (IQR)	3.27 (1.8;6.2)
<b>GRADE N (%)</b>	
G1	24 (30%)
G2	56 (70%)

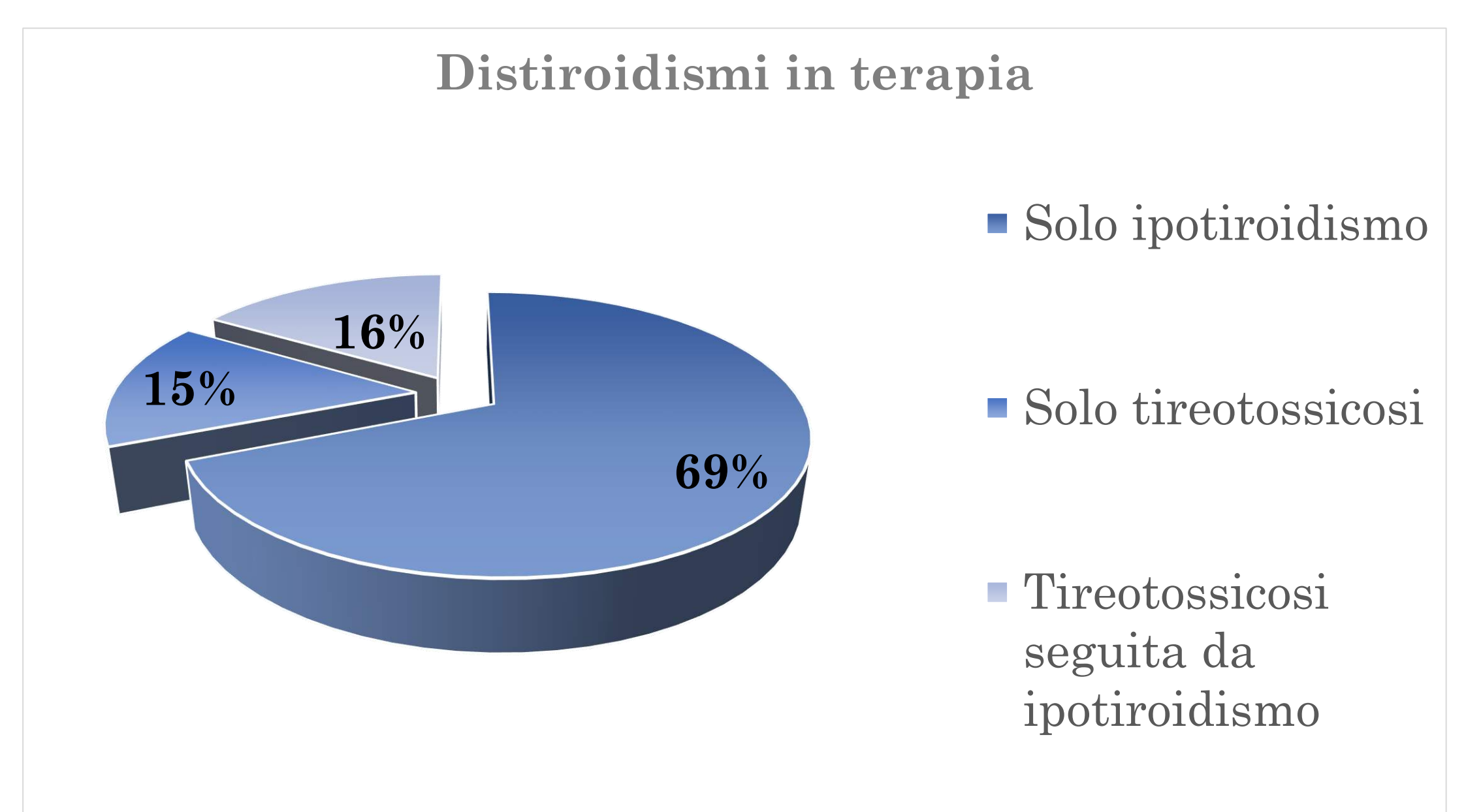


Tabella 2 e Figura 1. Caratteristiche delle alterazioni tiroidee in corso di terapia

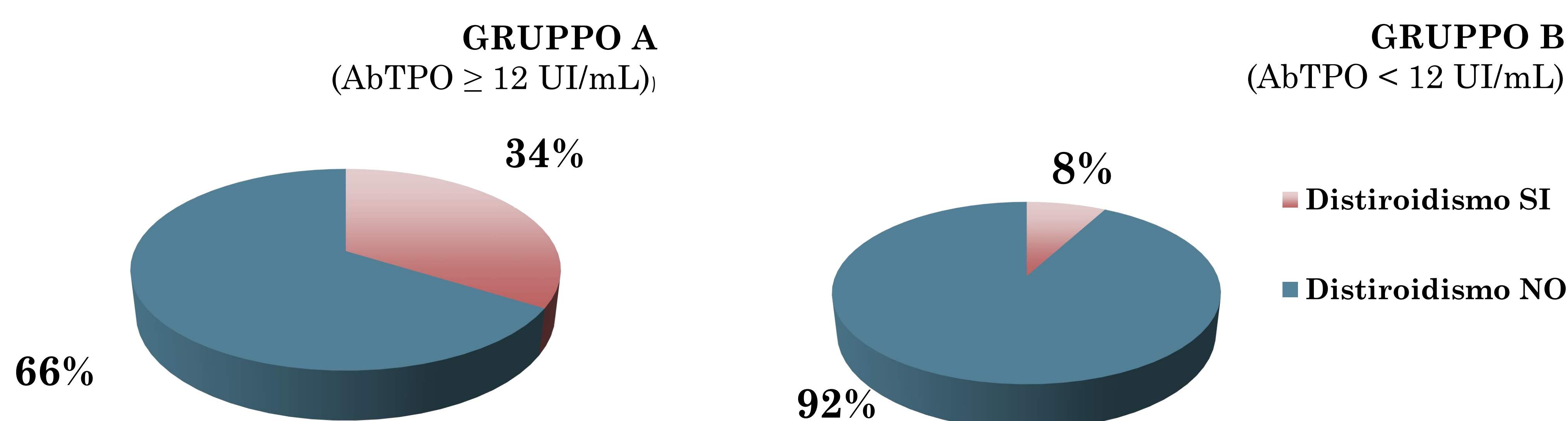


Figura 2. Sviluppo di distiroidismo in relazione al titolo di AbTPO basale

## CONCLUSIONI

I nostri dati confermano che lo sviluppo di alterazione della funzionalità tiroidea in corso di terapia con PD-1 e PDL-1 inibitori è frequente. L'alterazione della funzionalità tiroidea al baseline e un più alto titolo di AbTPO sembrano essere fattori predittivi di maggiori rischio di sviluppare tali alterazioni.