

GLI ANTICORPI MONOCLONALI E LE DISFUNZIONI IPOFISARIE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'utilizzazione in oncologia di anticorpi monoclonali (mAbs) si sta rivelando una strategia efficace nel trattamento di pazienti affetti da diverse neoplasie ematologiche e da tumori solidi, anche in stadio avanzato. I profili di tossicità sono molto diversi a seconda dello specifico mAb. Fra gli **eventi avversi** è stata descritta anche l'**ipofisite, nella cui genesi sembrano essere implicati quei mAbs che agiscono contro recettori che inibiscono specifici punti di controllo del sistema immune, stimolando la risposta immunitaria anti-tumorale**. In particolare, si tratta di mAbs rivolti contro l'antigene-4 anti-citotossico dei T-linfociti (CTLA4) e contro il *programmed death 1 receptor* (PD1) o il PD1-ligando (PD1-L1).

Una recente revisione (1) presenta i dati epidemiologici e clinici sulla disfunzione ipofisaria indotta da questi mAbs e fa il punto sulle possibili ipotesi patogenetiche.

mAbs anti-CTLA4

Il blocco dell'antigene CTLA4 con uno specifico mAb induce un'azione anti-tumorale benefica, ma nel contempo rimuove anche l'effetto protettivo mediato dal CTLA4 nei confronti dell'autoimmunità. Questo può portare alla comparsa di effetti collaterali di tipo autoimmune-infiammatorio, classificati come "eventi avversi immuno-correlati" (IRAEs).

Sono stati valutati per l'uso clinico ipilimumab e tremelimumab. In due studi di fase III **ipilimumab** ha migliorato la sopravvivenza di pazienti con **melanoma** metastatico. Ipilimumab è stato approvato dalla FDA come monoterapia di prima e seconda linea per il melanoma non operabile o metastatico e dall'EMA per il melanoma avanzato. **Tremelimumab** ha dimostrato minore efficacia antitumorale. Entrambi i farmaci sono anche stati utilizzati in altri tipi di neoplasie, in particolare nei **carcinomi renali e prostatici**.

Gli **IRAEs** indotti da questi agenti interessano prevalentemente tratto gastrointestinale, fegato, cute e **ipofisi**, più raramente **tiroide** (tiroiditi autoimmuni, ipotiroidismo, ipertiroidismo transitorio) e molto raramente **surreni**.

I mAbs anti-CTLA4 inducono **ipofisite/ipopituitarismo con prevalenza variabile nei diversi studi** (0-17%, 4.5% nello studio con casistica più ampia); in realtà la prevalenza potrebbe essere anche maggiore, perché la sorveglianza endocrina non era prevista in tutti gli studi. Nel 9% di 139 pazienti in uno studio di fase 2 con melanoma avanzato metastatico trattati con ipilimumab, è stata riscontrata una severa ipofisite; l'ipofisite si è manifestata nel 17% dei casi di un altro studio con lo stesso farmaco a dosi più elevate. Comparsa di casi di ipofisite si è avuta anche in studi in cui l'ipilimumab veniva somministrato in associazione a vaccini specifici usati nel melanoma o a vaccini anti-PSA nel carcinoma prostatico avanzato, o in associazione al bevacizumab. L'insorgenza di ipofisite dopo anti-CTLA4 mAb sembra più comune nei maschi.

I **sintomi di esordio dell'ipofisite/ipopituitarismo**, quali cefalea, astenia, nausea, anoressia, vertigini, confusione, brividi, più raramente alterazioni visive, si manifestano **9-11 settimane dopo l'inizio della terapia**, ma sono stati descritti casi anche dopo sole 4 settimane. **L'ipopituitarismo è spesso persistente anche dopo la sospensione del mAb. L'asse ipofisi-surrene è il primo a essere colpito** (come di regola avviene nelle ipofisiti), seguito dall'asse ipofisi-tiroide. È spesso presente ipogonadismo ipogonadotropo. I valori di prolattina risultano alterati (ridotti o aumentati) nel 25% dei casi. Sporadicamente sono stati descritti casi di diabete insipido. È stata anche riportata severa iponatremia interpretata come SIADH, con ipocorticosurrenalismo secondario associato (2). È importante che questa patologia venga riconosciuta e trattata rapidamente, in quanto può mettere in **pericolo la vita del paziente per l'insufficienza surrenalica secondaria**.

Alla **RM** l'ipofisi si presenta nella maggior parte dei casi ingrandita, specie in altezza, talora con ispessimento del peduncolo, analogamente a quanto si rileva nell'ipofisite linfocitaria. L'*imaging* ipofisario può essere anche normale.

Recentemente è stato descritto un caso di ipofisite in una paziente trattata con ipilimumab per melanoma metastatico diagnosticato precocemente dall'*imaging* con FDG-PET-TC, fatta per valutare la risposta alla terapia, che aveva dimostrato intensa captazione a livello ipofisario; due settimane dopo la paziente aveva sviluppato ipopituitarismo (3) e il trattamento dell'ipofisite aveva portato alla normalizzazione della captazione ipofisaria alla PET-TC di controllo.

Il **trattamento** si avvale di **glucocorticoidi**, inizialmente ad alte dosi, mentre il **mAb deve essere sospeso**. Questo porta solitamente alla remissione dei sintomi in pochi giorni e a una riduzione del volume ipofisario alla RM, mentre di solito **persistono ipopituitarismo e necessità di terapia ormonale sostitutiva**. L'efficacia anti-tumorale degli anti-CTLA4 non sembra influenzata dal trattamento glucocorticoide per l'ipofisite/ipopituitarismo; l'eventuale possibilità di ripresa di questa terapia anti-neoplastica andrà valutata caso per caso.

Altri mAbs che inibiscono *checkpoints* immunitari

MABs contro PD1 o PD1-L1 stimolano l'attività citotossica e inibiscono la crescita tumorale. **Nivolumab** è stato usato in studi di fase 1 in pazienti affetti da vari tipi di neoplasie avanzate, con ipofisite riportata solo in < 1% dei casi.

Nessun caso di ipofisite/ipopituitarismo è stato finora descritto con l'uso di **mAbs** che hanno come *target* mediatori immuni (**TNF- α** e **interleuchine**) usati per pazienti con malattie reumatologiche o altre malattie autoimmuni.

Le caratteristiche cliniche e di *imaging* ipofisario, che richiamano l'ipofisite linfocitaria, suggeriscono che il meccanismo sia di tipo autoimmune.

Conclusioni

1. Tutti i pazienti con sintomi che suggeriscono un'ipofisite devono essere sottoposti a RM ipotalamo-ipofisaria e a studio della funzionalità ipofisaria. In presenza di una massa sellare deve comunque essere presa in considerazione la possibilità di metastasi ipofisaria.
2. Se si sospetta un'ipofisite da mAb anti-CTLA4, il farmaco deve essere sospeso. Si inizia trattamento con metilprednisolone (1-2 mg/kg/die ev) per alcuni giorni, poi si passa a prednisone per via orale (1-2 mg/kg/die), da ridurre gradualmente nell'arco di 4 settimane, per proseguire con terapia sostitutiva con idrocortisone. Altro schema d'attacco alternativo prevede desametasone 4 mg ev ogni 6 h per 7 giorni, da ridurre gradualmente, per passare poi a terapia cortisonica sostitutiva. La precoce sospensione del glucocorticoide può indurre ripresa dell'ipofisite.
3. Sia l'endocrinologo che l'oncologo devono conoscere questa possibile complicanza e mantenere un elevato indice di sospetto, sensibilizzando i pazienti a riferire tempestivamente i sintomi, per poter fare una diagnosi rapida e iniziare la terapia adeguata. Sarebbe anche opportuno prevedere l'inserimento degli esami ormonali nei protocolli di trattamento dei pazienti con questi farmaci, sia per una diagnosi precoce delle complicanze endocrine, sia per conoscerne l'esatta incidenza.
4. La collaborazione tra oncologo ed endocrinologo risulta quindi sempre più importante, anche alla luce dei potenziali effetti endocrini delle nuove terapie anti-neoplastiche.

Bibliografia

1. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, et al. mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: R 153-64](#).
2. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, et al. Hyponatremia associated with ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol* [2012, 29: 374-7](#).
3. van der Hiel B, Blank CU, Haanen JB, Stokkel MP. Detection of early onset of hypophysitis by (18)F-FDG PET CT in a patient with advanced stage melanoma treated with ipilimumab. *Clin Nucl Med* [2013, 38: e182-4](#).
4. De Marinis L. Ipofisiti. [Endowiki](#).
5. Scoppola A. Complicanze ipofisarie delle patologie o terapie oncologiche. [Endowiki](#).