

LENVATINIB NEL DTC IODIO-REFRATTARIO: ATTENZIONE ALLA FUNZIONE SURRENALICA!

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

Il carcinoma differenziato della tiroide (DTC) iodio-refrattario e metastatico è una forma rara, che pone notevoli difficoltà di trattamento vista la mancata risposta alle terapie *standard*.

La recente introduzione di inibitori della tirosin-chinasi (TKI) ha cambiato la prognosi di questa patologia, con una significativa efficacia nell'aumentare la sopravvivenza libera da progressione di malattia. Uno dei TKI più utilizzati è il lenvatinib (L), un inibitore multi-chinasico indicato per la terapia di numerosi carcinomi, tra cui il DTC avanzato.

La terapia con L non è scevra da effetti collaterali, tra cui i più comuni sono aumento della pressione arteriosa, astenia, sindrome mani-piedi, aumentato rischio di sanguinamento e diarrea, elementi che richiedono uno stretto monitoraggio per prevenzione e trattamento, e che riducono la qualità della vita. Spesso è possibile ridurre l'incidenza, diminuendo la posologia, da 24 mg a 14 o 10 mg/die, ma in alcuni casi è necessario sospendere completamente il farmaco.

Il lavoro (1)

Scopo: analizzare l'eventualità di insufficienza surrenalica (IS), possibile causa dell'astenia lamentata da questi pazienti.

Sono stati analizzati **13 pazienti** (5 uomini e 8 donne), che avevano iniziato la terapia con L per DTC metastatico iodio-refrattario, tra giugno 2017 e novembre 2019.

Protocollo: la funzione surrenalica è stata valutata prima dell'inizio della terapia e poi ogni 3 mesi, mediante il dosaggio basale di ACTH e cortisolo (F) e dopo test con ACTH 250 µg, considerando diagnostico per IS picco di F < 500 nmol/L (18 µg/dL).

Nessun paziente mostrava deficit della funzione surrenalica prima dell'inizio della terapia con L.

Era presente astenia in 11/13 pazienti, con insorgenza nel 72.7% dei casi entro 2-4 settimane dall'introduzione della terapia (*range* 2-23 settimane, media 6.6 ± 6.6).

In corso di terapia con L, **7/13 pazienti hanno sviluppato IS** (tutti con astenia):

- tempistica: in media dopo 7.71 ± 5.7 mesi dall'inizio della terapia; dopo 3 mesi in 3 casi, dopo 6-9-12-18 mesi in 1 caso ciascuno;
- livelli di ACTH: sono risultati aumentati in 6/7 pazienti 5 ± 2.68 mesi prima della diagnosi; nel paziente senza incremento è stata esclusa un'ipofunzione ipofisaria mediante dosaggio delle tropine e RM della ghiandola;
- terapia: l'introduzione di cortisone acetato, al dosaggio di 25-37.5 mg/die in base al peso ed alla condizione clinica, ha prodotto miglioramento o risoluzione dell'astenia in 6 su 7.

In uno dei pazienti la sospensione del L per 34 giorni ha permesso il ripristino di una funzione surrenalica normale, con recrudescenza di IS dopo 3 mesi dalla re-introduzione del farmaco.

Il picco medio di F dopo ACTH prima dell'inizio della terapia con L era stato significativamente minore nei pazienti che hanno poi sviluppato IS rispetto a quello dei pazienti che hanno mantenuto una normale funzione surrenalica: con la valutazione ROC il valore di *cut-off* del picco al di sotto del quale il rischio di IS era più alto era 646.6 nmol/L (RR 5.1, sensibilità 85.7%, specificità 83.3%, valore predittivo positivo 85.7%, valore predittivo negativo 83.3%).

Lo studio mostra un'importante e diffusa incidenza di IS nei pazienti con DTC avanzato trattati con L, da considerare come causa aggiuntiva di astenia. I risultati sono in linea con quanto già osservato da Colombo et al (2) in 4/7 pazienti trattati con L, in cui il dato di IS era corroborato da una risposta clinica alla terapia con cortisone acetato, con miglioramento dell'astenia.

Utile per la pratica clinica la definizione del valore di *cut-off* del F dopo ACTH pre-L di 646.6 nmol/L, anche se è da considerare con le dovute precauzioni, visto il limitato numero dei pazienti. La rarità della patologia di base rappresenta una limitazione intrinseca al numero campionario.



È auspicabile che la funzione surrenalica venga monitorata strettamente in questi pazienti, almeno ogni 3 mesi o all'insorgenza di sintomi astenici, in modo da poter trattare un'eventuale IS; il trattamento sostitutivo tempestivo potrà migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di complicanze gravi in soggetti già pesantemente provati da un'importante patologia oncologica.

Bibliografia

1. Monti S, Presciuttini F, Deiana MG, et al. Cortisol deficiency in lenvatinib treatment of thyroid cancer: an underestimated common adverse event. *Thyroid* [2022, 32: 46-53](#).
2. Colombo C, De Leo S, Di Stefano M, et al. Primary adrenal insufficiency during lenvatinib or vandetanib and improvement of fatigue after cortisone acetate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 779-84](#).