

ALTERAZIONI TIROIDEE DURANTE TRATTAMENTO CON INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

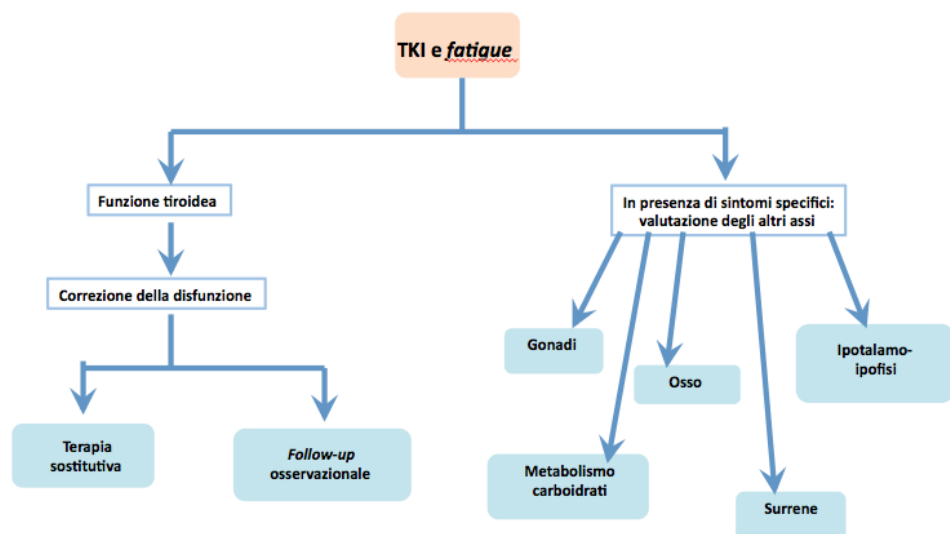
Introduzione

L'avvento delle terapie a bersaglio molecolare (*targeted therapy*) per la cura delle neoplasie rappresenta una delle innovazioni più importanti nelle recenti strategie terapeutiche anti-neoplastiche. Alcuni di questi farmaci (es. trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), in combinazione con la chemioterapia citotossica o la radioterapia, hanno consentito importanti miglioramenti sia nelle percentuali di risposte obiettive che nella sopravvivenza dei pazienti affetti dai tumori solidi più frequenti. Ancora più eclatanti sono i risultati ottenuti dalla terapia con singole molecole nella cura del carcinoma renale metastatico o di alcuni sarcomi del tratto gastrointestinale (*gastro-intestinal stromal tumors*, GIST), scarsamente sensibili ai trattamenti anti-neoplastici "tradizionali".

I farmaci a bersaglio molecolare presentano maggiore specificità e selettività nel meccanismo d'azione rispetto ai farmaci chemioterapici anti-tumorali di uso consolidato. Tale aspetto è apparso inizialmente un potenziale presupposto di ridotta tossicità. In realtà, l'introduzione di questi farmaci nell'armamentario terapeutico anti-tumorale ha documentato una serie di **effetti collaterali nuovi o inusuali**, rispetto a quelli indotti dai comuni trattamenti chemio/ormono-terapici. In particolare, sono state riportate tossicità sul sistema cardiovascolare (es. ipertensione arteriosa, riduzione della contrattilità cardiaca fino allo scompenso cardiaco, allungamento del tratto QT e aritmie, tromboembolismo) o sull'apparato gastrointestinale (es. perforazione intestinale ed emorragie) o sul sistema nervoso (es. leucoencefalopatia posteriore) o alterazioni della funzionalità renale e tossicità cutanee anche gravi. Raramente tali effetti collaterali si manifestano con gravità tale da minacciare la vita del paziente; più spesso essi hanno ripercussioni fisiche, sociali e psicologiche che producono un peggioramento della qualità di vita del paziente. Inoltre, **la loro persistenza può richiedere l'interruzione del trattamento**.

In merito agli **effetti collaterali a livello tiroideo**, sunitinib e sorafenib sono stati associati all'insorgenza di sintomi riconducibili a patologia tiroidea, come più recentemente anche motesanib e cediranib, associati a ipotiroidismo. In alcuni studi le tossicità a livello tiroideo sono state interpretate come fattori predittivi dell'efficacia del farmaco.

Questi farmaci fanno parte della famiglia degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) e inibiscono prevalentemente, ma non solo, le TKI di alcuni recettori implicati nel processo dell'angiogenesi tumorale. Oltre alle disfunzioni tiroidee, sono state riportate altre alterazioni del sistema endocrino (sul metabolismo dei carboidrati, sulle gonadi, deficit di GH, ipocorticosurrenalismo), che qui non verranno trattate.



Alterazioni della funzione tiroidea

Le disfunzioni della ghiandola tiroidea rappresentano uno degli effetti collaterali più frequenti.

Sunitinib, approvato per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dei GIST, e **sorafenib**, approvato per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dell'epatocarcinoma, sono stati associati a diversi gradi di alterazione della funzione tiroidea. La prevalenza di **ipotiroidismo** indotto da sunitinib è differente nelle varie casistiche (50-85% negli studi retrospettivi; 36-46% in quelli prospettici), mentre l'ipotiroidismo è stato riportato in circa il 18% dei pazienti trattati con sorafenib. È stato anche riportato che pazienti già ipotiroidei in trattamento sostitutivo con levotiroxina (L-T4), trattati con sunitinib e imatinib, e più recentemente anche con motesanib, possono richiedere un **incremento della dose sostitutiva di L-T4**.

Alla base di tale alterazione sembrerebbero esserci diversi **meccanismi**:

1. ridotta sintesi di ormoni tiroidei, da correlare all'inibizione della tiro-perossidasi e alla progressiva deplezione della riserva ormonale della ghiandola;
2. inibizione della captazione di iodio;
3. atrofia ghiandolare indotta dal TKI attraverso l'inibizione della vascolarizzazione o l'induzione di una tiroidite (azione diretta sul VEGF);
4. inibizione di VEGF-R e/o di altri possibili *target* (es. *cKit*, *BRAF*, *RET*).

È importante sottolineare come **non** ci sia **correlazione tra quadro ecografico, alterata funzione tiroidea da TKI e positività degli anticorpi** anti-tiroide e che tali alterazioni possono passare attraverso **fasi di iper- e ipotiroidismo**. La fase di ipertiroidismo è generalmente una condizione meno frequente dell'ipotiroidismo e che tende a regredire spontaneamente e pertanto non necessiterebbe di trattamento specifico. Secondo le linee guida dell'*American Thyroid Association*, la terapia sostitutiva con L-T4 non è indicata nei pazienti asintomatici con TSH compreso tra 5 e 10 mUI/L (ipotiroidismo subclinico), ma non è chiaro se tali raccomandazioni debbano essere estese anche ai pazienti neoplastici. La "*fatigue*" del paziente neoplastico è un effetto collaterale di molteplici terapie anti-tumorali tra cui anche i TKI; l'ipotesi che tale aspetto clinico possa essere la conseguenza diretta di una condizione di ipotiroidismo non sembrerebbe essere così inappropriata. È importante comunque sottolineare che **l'ipotiroidismo di per sé non richiede la sospensione della terapia con TKI** e che la comparsa di ipotiroidismo sembrerebbe essere associata a successo terapeutico.

Nei pazienti tiroidectomizzati in terapia con sorafenib, si possono osservare una diminuzione del rapporto T3/T4 e T3/rT3 e un aumento dei livelli di TSH. Nei ratti, sunitinib sembrerebbe indurre una diminuzione dei livelli circolanti di T4 e T3, un aumento dell'attività della desiodasi-3 (DIO3) e una diminuzione dell'attività della desiodasi-1 (DIO1), insieme a una marcata riduzione della vascolarizzazione capillare della ghiandola. È stato suggerito che nei pazienti tiroidectomizzati motesanib e vandetanib potrebbero essere in grado di aumentare il metabolismo della L-T4 attraverso un aumento di attività della DIO3 nei tessuti periferici, mentre l'ipotiroidismo è raro nei pazienti con tiroide in situ. È interessante notare che, nei pazienti in trattamento con sunitinib, è possibile osservare non solo la diminuzione del rapporto T3/rT3 e un aumento dei livelli di TSH (circa il raddoppio), ma che dopo la sospensione del farmaco è possibile osservare la normalizzazione dell'attività della DIO3 con associati bassi livelli di ormoni tiroidei. Infine, è stato dimostrato che l'inibizione dell'angiogenesi potrebbe alterare il metabolismo periferico degli ormoni tiroidei. Nei ratti, l'espressione del gene *DIO3* aumenta sotto lo stimolo ipossico-ischemico. Se questa via di attivazione venisse confermata anche nell'uomo, la differenza nel tasso di ipotiroidismo osservabile con sunitinib rispetto a quello indotto da motesanib e vandetanib potrebbe essere ulteriormente giustificata dalla diversa affinità che i farmaci hanno nei confronti delle chinasi dei diversi recettori angiogenici.

Da questi studi emerge la necessità di una gestione multidisciplinare del paziente oncologico in trattamento con TKI, che richiede un attento monitoraggio della funzione tiroidea. In particolare, **si raccomanda un'attenta sorveglianza della funzione tiroidea in tutti i pazienti prima di cominciare il trattamento specifico con TKI e ogni 2 cicli di trattamento, al fine di impostare sin dall'inizio un adeguato protocollo terapeutico**.

Bibliografia

1. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* [2005, 353: 172–87](#).
2. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer* [2010, 16: 233-44](#).
3. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Int Med* [2006, 145: 660–4](#).
4. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 3531–4](#).
5. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nature Rev Clin Oncol* [2009, 6: 219–28](#).
6. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* [2008, 359: 31–42](#).
7. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 3758–62](#).
8. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* [2008, 26: 4714–9](#).
9. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* [2009, 27: 3794–801](#).
10. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor–induced thyroid disorders: A review and hypothesis. *Thyroid* [2013, 23: 151-9](#).
11. Baldelli R, Barnabei A, Paoloni A, et al. Target therapy nei tumori tiroidei avanzati. [Endowiki](#).