

## LE DISFUNZIONI ENDOCRINE DA FARMACI INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### INTRODUZIONE

Una delle strategie più promettenti dell'immunoterapia oncologica promuove la risposta delle cellule T ai tumori attraverso l'inibizione dei cosiddetti *checkpoint* immunitari, vie metaboliche che regolano in senso inibitorio l'azione dell'immunità cellulo-mediata. Le vie CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) e PD-1/PD-1 ligando (*programmed cell death protein-1*) sono tra le principali. Sono oggi disponibili anticorpi monoclonali anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-1 ligando per la terapia di pazienti affetti da melanoma e la maggior parte dei tumori solidi (in particolare cancro polmonare e renale). Tra le molecole approvate per la pratica clinica, ci sono ipilimumab e, più recentemente, pembrolizumab e nivolumab.

L'azione di questi farmaci può favorire l'insorgenza di patologie autoimmuni, che nel sistema endocrino possono coinvolgere più spesso l'ipofisi e più raramente tiroide e surreni. Di recente sono stati descritti anche casi di diabete mellito tipo 1 in pazienti in terapia con anticorpi anti-PD-1.

L'**epoca di insorgenza degli effetti collaterali endocrini è di circa 9 settimane (range 5-36)** dopo l'inizio della terapia, ma sono possibili anche manifestazioni più precoci o tardive.

### PATOGENESI DELLE DISFUNZIONI ENDOCRINE

Resta da chiarire in che modo ipofisi, tiroide e surreni diventino bersagli dell'autoimmunità associata all'uso di questi farmaci. L'intensa vascolarizzazione fisiologica di tali organi è probabilmente un fattore predisponente e sono stati descritti anticorpi anti-cellule tireotrope, corticotrope e gonadotrope. Inoltre, Iwama e coll hanno recentemente riportato come l'ipofisi stessa possa esprimere CTLA-4, diventando così un bersaglio dei farmaci diretti contro questa molecola.

### EPIDEMIOLOGIA E CLINICA

#### Ipofisite

L'ipofisite è una condizione rara nella popolazione generale.

I tassi di **incidenza** relativi alla forma legata ai farmaci inibitori dei *checkpoint* immunitari variano in rapporto a:

1. molecola utilizzata,
2. dose,
3. esistenza di un programma di sorveglianza attivo,
4. tipo di cancro,
5. esperienza nella gestione della terapia.

In particolare, l'incidenza di ipofisite varia da 0 a 17% per ipilimumab, da 0.4 a 5% per tremelimumab ed è < 1% per nivolumab e pembrolizumab. In una recente metanalisi sull'argomento, Abdel-Rahaman e coll hanno riportato un **rischio relativo cumulativo** di ipofisite di **22.03** (IC95% 5.52-56.94,  $p < 0.00001$ ).

Contrariamente all'ipofisite linfocitaria classica, più frequente nelle femmine, quella indotta da ipilimumab sembra essere più frequente (dati ancora non univoci):

- nei maschi
- nell'età più avanzata
- con dosi > 3 mg/kg rispetto alle dosi inferiori
- in caso di associazione di più molecole.

Una minore incidenza di ipofisite è stata invece riportata in pazienti affetti da melanoma metastatico non operabile, trattati con ipilimumab e radioterapia cerebrale o chemioterapia citotossica.



Dal punto di vista **clinico**, la sintomatologia può essere legata all'aumento volumetrico dell'ipofisi, mediamente di circa 5 mm, o alle alterazioni funzionali della ghiandola, più comunemente nella sua porzione anteriore. Il diabete insipido (con ipilimumab) è più raro. Non è chiaro se il deficit di ACTH costituisca una manifestazione precoce e persistente come accade per la forma classica. Le percentuali di interessamento dei vari assi sono:

- ipotiroidismo centrale: ~ 87%;
- ipogonadismo ipogonadotropo: ~ 85%;
- iposurrenalismo secondario: ~ 73%;
- deficit di GH: ~ 25%;
- ipo- (più spesso) o iperprolattinemia: ~ 25%.

Negli stadi più avanzati di malattia possono essere presenti quadri di *euthyroid sick syndrome* o di ipogonadismo, legati proprio alla compromissione delle condizioni generali, indistinguibili pertanto da un ipopituitarismo su base organica.

Come per la forma classica, generalmente i sintomi iniziali sono cefalea, affaticabilità e astenia, cui possono accompagnarsi nausea, anoressia e diarrea. Meno frequentemente possono verificarsi: confusione, allucinazioni, perdita di memoria, labilità emotiva, insonnia, disfunzione erettile, calo della libido, intolleranza al freddo, vertigini, poliuria e polidipsia.

Sono rare alterazioni visive legate al coinvolgimento delle vie ottiche.

La presenza di sintomi aspecifici come quelli elencati, soprattutto se associati a ipotensione, ipoglicemia o iponatremia, indica la necessità di una valutazione endocrinologica attenta e tempestiva, al fine soprattutto di evitare il rischio di misconoscere un'insufficienza surrenalica potenzialmente fatale.

Quando è presente un sospetto di ipofisite, è indicato uno studio con **RM sellare**. I reperti più comuni sono un aumento volumetrico ipofisario lieve-moderato, con *enhancement* variabile, con o senza ispessimento del peduncolo. Le alterazioni neuroradiologiche precedono spesso, ma non sempre, quelle cliniche e biochimiche.

### Disfunzione tiroidea

L'**incidenza** di tireopatia è circa il 15%.

Per ipilimumab i tassi di incidenza maggiori di tiroidite si hanno per dosi di 5-10 mg/kg (7%) e in associazione con bevacizumab in terapia adiuvante (19%). L'incidenza dell'ipotiroidismo in associazione con nivolumab per la terapia del melanoma arriva al 22% e per l'ipertiroidismo al 10%, con percentuali decisamente inferiori per il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il carcinoma renale. Per tremelimumab l'incidenza di tireopatia è circa il 4%, mentre per nivolumab è circa il 4.5% per ipo e ipertiroidismo, con un picco del 9% per la tiroidite autoimmune; per pembrolizumab arriva al 7% in pazienti affetti da melanoma resistente a ipilimumab.

Abdel-Rahaman e coll riportano un rischio relativo cumulativo di ipotiroidismo di 8.26 (IC95% 4.67-14.62,  $p < 0.00001$ ) e di ipertiroidismo di 5.48 (IC95% 1.33-22.53,  $p = 0.02$ ).

Possono verificarsi tireotossicosi transitoria, ipotiroidismo transitorio o definitivo, oftalmopatia tiroidea, tiroidite silente, peggioramento di pre-esistente tireopatia autoimmune e, raramente, forme gravi come tempesta tiroidea ed encefalopatia responsiva agli steroidi. Più spesso si tratta di forme lievi di tiroidite silente su base autoimmune.

**La presenza di tiroidite autoimmune non costituisce controindicazione all'immunoterapia oncologica** con questa classe di farmaci, ma si raccomanda un monitoraggio più stretto della funzione tiroidea.

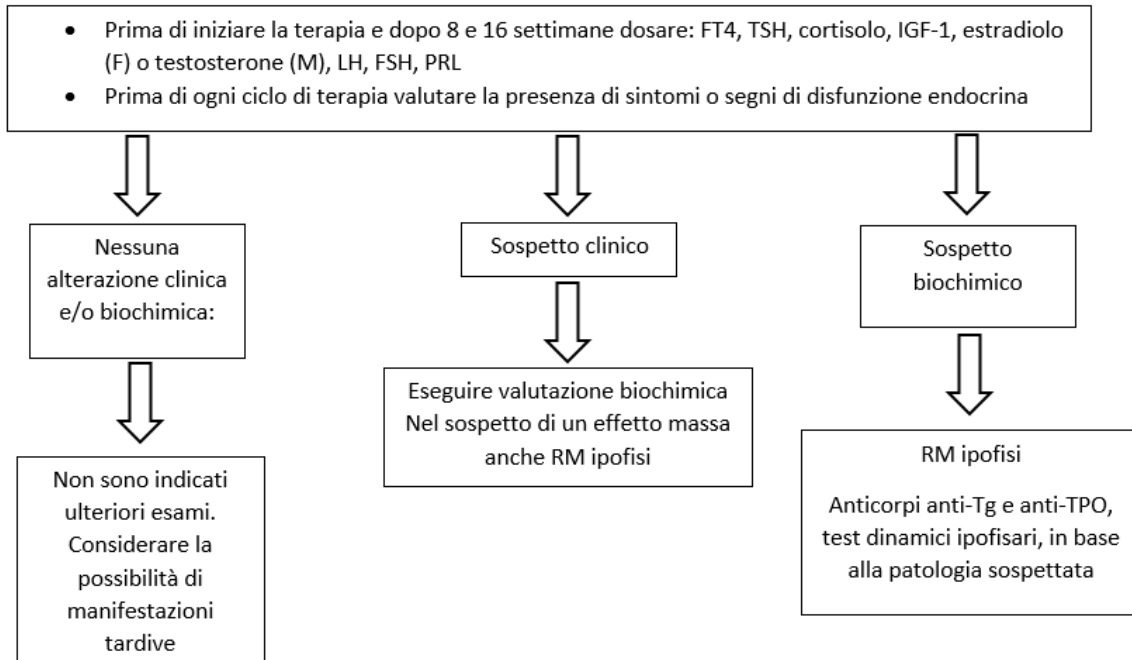
### Insufficienza surrenalica

È riportata un'**incidenza** di insufficienza surrenalica primaria di circa l'1% (*range* 0.3-2%). Percentuali maggiori sono state segnalate in studi di fase I e II con ipilimumab ad alte dosi in associazione a pembrolizumab o nivolumab. Abdel-Rahaman e coll riportano un rischio relativo cumulativo di 3.87 (IC95% 1.12-13.41,  $p = 0.03$ ).

Dal punto di vista **clinico**, il quadro è sovrapponibile a quello osservato nelle forme classiche, con possibilità di crisi surrenaliche minacciose per la vita. Possono esserci anche forme subcliniche di infiammazione, evidente solo radiologicamente.

### MANAGEMENT E STADIAZIONE

Viene di seguito riportata una *flow-chart* per la diagnosi e la gestione pratica degli eventi avversi endocrini legati alla terapia con farmaci inibitori dei *checkpoint* immunitari.



F= donne in età fertile; M= maschi

Una volta fatta la diagnosi, il *National Cancer Institute* raccomanda di classificare gli eventi avversi da chemioterapia anti-neoplastica secondo una terminologia comune, non specifica per le singole condizioni e valida dunque anche per le endocrinopatie (tabella).

| Classificazione degli eventi avversi da chemioterapia anti-neoplastica |  |   |
|--|--|---|
| Grado  | Clinica  | Provvedimenti                           |
| 1  | Sintomatologia assente o lieve   | Semplice osservazione                   |
| 2  | Sintomatologia moderata, con limitazione delle attività quotidiane strumentali appropriate per l'età                           | Intervento medico non invasivo          |
| 3  | Sintomatologia grave, con limitazione delle attività quotidiane riguardanti la cura di sé, senza immediato rischio per la vita | Inizio o proseguimento ospedalizzazione |
| 4  | Conseguenze minacciose per la vita   | Intervento medico urgente               |
| 5  | Morte  |   |

### TERAPIA E FOLLOW-UP

#### Ipofisite

**Grado 1:** per le forme lievi l'immunoterapia può essere continuata e si raccomanda una stretta osservazione. Se i sintomi non si risolvono in una settimana, iniziare prednisolone 0.5 mg/kg/die (o dosi equivalenti di altri steroidi).

**Grado 2:** se possibile, sospendere ipilimumab fino a regressione al grado 1 o a risoluzione del quadro.

**Gradi 3 e 4:** la maggior parte degli autori raccomanda di iniziare alte dosi di steroidi (prednisolone 1 mg/kg/die o dosi equivalenti di altri steroidi), con successiva titolazione fino a dosi sostitutive. La terapia va iniziata dopo aver effettuato il prelievo per il dosaggio di cortisolemia e ACTH. Diversi autori, tuttavia, hanno messo in discussione l'utilità di utilizzare dosi elevate, perché queste non hanno modificato significativamente il decorso dell'ipofisite in due studi di coorte. Non è riportato peraltro nessun impatto negativo dei corticosteroidi sull'efficacia anti-tumorale dei farmaci inibitori dei *checkpoint* immunitari.

È raccomandata la terapia ormonale sostitutiva degli assi deficitari, secondo le indicazioni correnti per l'ipopituitarismo. L'immunoterapia può essere ripresa nei casi non gravi (tossicità di grado 1 e 2), quando il quadro inizia a migliorare con la terapia steroidea e discutendo con il paziente rischi e benefici.

In circa la metà dei casi, le disfunzioni tiroidea e gonadica possono essere reversibili, con una mediana di 10 e 13 settimane rispettivamente in uno studio, mentre l'iposurrenalismo è quasi sempre permanente, in maniera purtroppo non prevedibile.

Nella maggior parte dei casi è stata riportata risoluzione del quadro neuroradiologico dopo 2-27 settimane, ma più spesso entro 2 mesi dall'inizio della terapia steroidea.

### **Tireopatia e patologia surrenalica**

Sia l'ipo- che l'ipertiroidismo che l'insufficienza surrenalica vanno trattati secondo le linee guida correnti, rivalutando la correzione del quadro ormonale tiroideo a intervalli più ravvicinati (dopo 3-6 mesi di terapia).

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol* [2016, 85: 331-9](#).
2. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* [2016, 28: 278-87](#).