

IPOTIROIDISMO E INIBITORI DI TIROSIN-KINASI: AUMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'ipotiroidismo (IPO) iatrogeno è estremamente frequente (10-80%) fra i pazienti trattati con inibitori tirosin-kinasici (TKI) e la sua genesi è oggetto di studio.

Un recente **studio retrospettivo** in pazienti affetti da **tumori non tiroidei avanzati** (1) ha valutato l'impatto sulla sopravvivenza dell'IPO insorto durante il trattamento con TKI fra il 2000 e il 2017: partendo da un gruppo di 1120 **pazienti**, ne sono stati studiati **538**, dopo esclusione di 582 con pre-esistente disfunzione tiroidea.

Dall'analisi dei dati sono emersi i seguenti dati:

- grado di IPO:
 - subclinico (TSH 5-10 mU/L): 72 soggetti (13%);
 - conclamato (TSH > 10 mU/L): 144 soggetti (27%), soprattutto affetti da carcinoma renale o tumori gastro-intestinali (GIST);
- tipologia di TKI: era stato somministrato più di un tipo nel 47% dei pazienti IPO;
- altre terapie oncologiche non TKI-associate: disfunzione tiroidea più frequente nei pazienti trattati con Ab monoclonali (nivolumab o ipilimumab) rispetto a quelli trattati con chemioterapia convenzionale;
- età: nei più giovani è risultato più frequente IPO subclinico che conclamato;
- sesso: una qualsiasi forma di IPO era più frequente nelle femmine.

Per quanto riguarda la **sopravvivenza** in relazione ai diversi dati:

- demografici: peggiore per gli anziani e per alcune etnie come quella ispanica;
- tumorali: migliore nel GIST e nel carcinoma renale rispetto a carcinoma epato-cellulare e sarcomi;
- funzione tiroidea:
 - eutiroidei: 685 giorni;
 - IPO subclinico: 1005 giorni (differenza non statisticamente significativa vs eutiroidei, ma con tendenziale aumento della sopravvivenza nei soggetti poi trattati con L-T4);
 - IPO conclamato: 1643 giorni ($p < 0.0001$ vs eutiroidei).

Questi dati sono stati confermati dall'analisi statistica multi-variata per escludere possibili fattori confondenti (demografia, tipo di cancro, *iter* di trattamento).

Commento e conclusioni

Non esistono al momento dati scientifici certi ma solo **ipotesi** per spiegare perché i pazienti che sviluppano disfunzione tiroidea mostrino una maggiore sopravvivenza:

1. forse chi sviluppa disfunzione tiroidea ha vie tirosin-kinasiche più sensibili alla terapia e quindi è più responsivo all'effetto anti-oncogeno dei farmaci TKI impiegati;
2. forse i pazienti trattati con TKI hanno maggior risposta autoimmune, che, oltre a dare conseguenze negative sulla funzione tiroidea, sarebbe alla base del potenziamento dei meccanismi di aggressione immuno-mediata contro le cellule neoplastiche.

Una delle **criticità** di questo studio è la mancanza di dati di autoimmunità tiroidea per tutti i pazienti indagati. Inoltre, trattandosi di uno studio retrospettivo, non è possibile stabilire una relazione causale certa, ma solo di tipo associativo, probabilmente gravata da *bias* di selezione e osservazione.

In ogni caso, appare chiaro il messaggio che, **se un paziente oncologico in trattamento con TKI dovesse sviluppare IPO, potrebbe avere una sopravvivenza maggiore.**

Bibliografia

1. Lechner MG, et al. Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers. *Thyroid* **2018**, *28*: 445-53.

