

## EFFETTO DEGLI INIBITORI DELLE TIROSINO-CHINASI SULLA FUNZIONE TIROIDEA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

### Introduzione

Negli ultimi anni l'ampia diffusione in oncologia dell'utilizzo degli inibitori della tirosin-chinasi (TKI), sia in combinazione con chemioterapia o radioterapia che come singolo agente, ha determinato un crescente interesse per gli effetti determinati da questi farmaci sul sistema endocrino, in particolare sulla funzione tiroidea.

La disregolazione dell'attività dei recettori tirosin-chinasici è uno dei più importanti eventi che determina l'"*escape*" della cellula tumorale dalla regolazione dei fisiologici meccanismi di crescita, comportando la genesi tumorale. I recettori "bersaglio" dei TKI sono implicati nella sopravvivenza cellulare, proliferazione, invasività e angiogenesi tumorale.

Il profilo di tollerabilità di ciascuna molecola è variabile; anche se paragonati agli agenti citotossici convenzionali i TKI sono associati a minore grado di tossicità, questi farmaci sono gravati da **effetti collaterali** a diversi livelli:

- **cardiologico:** ipertensione, sindrome coronarica acuta;
- **gastroenterologico:** nausea, vomito, diarrea;
- **cutaneo:** eruzione, eritema;
- **endocrino:** ipo o ipertiroidismo (e non solo).

### TKI e tireopatie

L'alterazione più frequente è l'ipotiroidismo, che può svilupparsi *ex-novo* oppure, se pre-esistente al trattamento, richiedere un adeguamento della posologia tiroxinica. I farmaci considerati sono:

- **sunitinib** (14 lavori, 2947 pazienti trattati per GIST, carcinoma renale, NET pancreatico);
- **sorafenib** (10 lavori, 1908 pazienti, trattati per carcinoma differenziato della tiroide [DCT] sdifferenziato, carcinoma midollare della tiroide [MTC] e carcinoma renale).

L'incidenza di ipotiroidismo o di aumento del TSH nei pazienti già in terapia tiroxinica varia dal 7 all'85% per sunitinib e dal 6 al 42% per sorafenib. Spesso viene descritta una fase transitoria di ipertiroidismo, che evolve in ipotiroidismo; al contrario, non sono mai stati riportati casi di ipertiroidismo isolato. Un solo lavoro documenta la necessità di ridurre il dosaggio di tiroxina in corso di terapia con sorafenib nel 16% dei pazienti trattati, probabilmente per il calo ponderale che spesso si associa all'utilizzo dei TKI.

Gli studi su **vandetanib** (2 lavori, 248 pazienti affetti da MTC), **motesanib** (2 lavori, 184 pazienti affetti da MTC e DTC) e **cabozantinib** (1 lavoro, 241 pazienti affetti da MTC) hanno evidenziato aumento del TSH rispettivamente nel 49-100%, 22-41% e 59% dei casi.

**Nei pazienti non tiroidectomizzati** le evidenze sono ancora troppo modeste per motesanib e vandetanib. Invece con cabozantinib (1 lavoro, 15 pazienti con carcinoma renale) compare ipotiroidismo nel 15% dei casi, pur essendo lo studio gravato dal limite di non indicare lo stato funzionale tiroideo pre-esistente al trattamento. Questa incidenza è sovrapponibile a quella descritta per **pazopanib** (12%) in 554 pazienti trattati sempre per carcinoma renale; quando questa molecola è stata utilizzata in pazienti con DTC sdifferenziato (n = 37), ha aumentato il TSH nel 62% dei casi.

I dati su **imatinib** sembrerebbero escludere un suo effetto diretto sulla funzione tiroidea endogena, perché si è verificato un aumento del TSH tale da richiedere un adeguamento della dose nel 60% dei pazienti tiroidectomizzati (2 studi, 26 pazienti), mentre i soggetti non tiroidectomizzati hanno mantenuto una normale funzione tiroidea.

L'effetto di **nilotinib** e **dasatinib** è stato valutato in due studi su pazienti trattati per leucemia mieloide cronica, documentando l'insorgenza o l'esacerbazione di un'alterazione della funzione tiroidea (sia iper che ipotiroidismo) nel 22% (nilotinib) e nel 50% (dasatinib) dei casi.

Anche **axitinib** ha determinato ipotiroidismo nel 20% di 359 pazienti affetti da carcinoma renale.



### Meccanismi di interferenza con l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

- **Azione diretta** sulla tiroide e sulla biosintesi degli ormoni tiroidei con danno diretto sulla ghiandola seguito o meno dallo sviluppo di positività anticorpale. Agiscono attraverso questo meccanismo sunitinib, sorafenib e nilotinib. L'inibizione della captazione dello iodio e l'inibizione dell'attività della tireoperossidasi può contribuire alla riduzione della biosintesi degli ormoni tiroidei.
- **Interferenza sul trasporto degli ormoni tiroidei**, per inibizione da parte dei TKI sui trasportatori MCT8 e MCT10.
- **Interferenza sul metabolismo degli ormoni tiroidei** per induzione della desiodasi di tipo 3 ("ipotiroidismo da consumo") e sul metabolismo del TSH, che risente meno dell'azione del *feed-back* negativo di T3 e T4 a livello ipofisario.

### Gestione

Un ragionevole approccio è monitorare la funzione tiroidea, sia prima che durante le 2-4 settimane dopo il termine del trattamento. Se il TSH si conferma elevato alla fine del periodo "off" terapia, è probabile che l'ipotiroidismo sia persistente e che debba essere trattato con tiroxina, dal momento che potrebbe peggiorare con i successivi cicli di trattamento.

Al momento, comunque sono necessarie ancora ulteriori valutazioni dell'andamento della funzione tiroidea in pazienti in terapia con TKI per stabilire le opportune misure terapeutiche.

### Bibliografia

1. Illouz F, Braun D, Briet C, et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol* [2014, 171: R91-9](#).
2. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [2009, 6: 219-28](#).
3. Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, et al. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* [2014, 370: 1327-34](#).
4. Barbaro D. Complicanze tiroidee delle patologie o terapie oncologiche. [Endowiki](#).