

TIROIDE E INIBITORI DELLE TIROSIN-KINASI: UN NUOVO PROBLEMA PER L'ENDOCRINOLOGO

Introduzione

L'avvento delle terapie a bersaglio molecolare (targeted therapy) per la cura delle neoplasie rappresenta una delle innovazioni più importanti tra le recenti strategie terapeutiche antineoplastiche. 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 antineoplastici "tradizionali".

Anche se la maggiore specificità e selettività nel meccanismo d'azione rispetto ai farmaci chemioterapici antitumorali di uso consolidato ne faceva presumere una tossicità ridotta, in realtà, l'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare nell'armamentario terapeutico antitumorale ha documentato una serie di **effetti collaterali nuovi o inusuali**. In particolare, sono state riportate tossicità anche gravi:

- sul sistema cardiovascolare: ipertensione arteriosa, riduzione della contrattilità cardiaca fino allo scompenso cardiaco, allungamento del tratto QT e aritmie, tromboembolismo;
- sull'apparato gastrointestinale: perforazione intestinale ed emorragie;
- sul sistema nervoso: leucoencefalopatia posteriore;
- sulla funzionalità renale;
- cutanee.

In alcuni casi tali tossicità sono state interpretate come fattori predittivi positivi dell'efficacia del farmaco (es. inibitori di EGFR). 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 causano un sostanziale depauperamento della qualità di vita del paziente. Inoltre, la loro persistenza, se pure ad un basso livello di gravità, può richiedere l'interruzione del trattamento.

Tabella
TKI approvati o in fase di avanzata sperimentazione come terapie antineoplastiche

| Farmaco | TK bersaglio | Tumori | Effetti collaterali prevalenti | Sviluppo clinico |
|---------------------|---|--------------------|--|------------------|
| Imatinib | ABL1/2, PDGFR α/β , c-KIT | LMC, GIST | Edema, nausea, mielo- ed immunosoppressione | Approvato |
| Dasatinib | ABL1/2, PDGFR α/β , c-KIT, Src | LMC | Mielosoppressione, edema, panniculite, versamento pleuro-pericardico, sanguinamenti; prolungamento di QT | Approvato |
| Nilotinib | ABL1/2, PDGFR α/β , c-KIT | LMC | Mielosoppressione, iperbilirubinemia, rash, prolungamento di QT | Approvato |
| Sunitinib | VEGFR1-3, KIT, PDGFR α/β , RET, CSF1R, FLT3 | RCC, GIST | Emorragie, ipertensione arteriosa, disfunzioni tiroidee e ipotiroidismo | Approvato |
| Sorafenib | VEGFR2-3, PDGFR α/β , c-Kit, RET, C-RAF and BRAF | RCC, HCC, | Rash cutanei, ipertensione, emorragie, sindrome acuta coronaria, ipotiroidismo | Approvato |
| Gefitinib | EGFR | NSCLC | Diarrea, rash cutanei, polmoniti interstiziali | Approvato |
| Erlotinib | EGFR | NSCLC, pancreas | Rash cutanei, diarrea, nausea, interstiziopatia polmonare | Approvato |
| Lapatinib | EGFR, ERBB2 | Mammella | Tossicità cutanea e rash cutanei, diarrea | Approvato |
| Vandetanib (ZD6474) | VEGFR2, EGFR, RET | NSCLC | Rash cutanei, diarrea, proteinuria, ipertensione, prolungamento di QT | Fase III |
| Motesanib | VEGFR1-3, PDGFR, Kit | CMT, DTC | Diarrea, ipertensione, fatigue, nausea, vomito, ipotiroidismo | Fase II-III |
| Axitinib | VEGFR1-3, PDGFR, c-Kit | Mammella, rene | Ipertensione, fatigue, nausea, diarrea, vomito, emottisi | Fase II-III |
| Vatalanib | VEGFR1-3, PDGFR, c-Kit | Colon, mammella | Ipertensione, fatigue, nausea, vomito, vertigini, atassia | Fase II-III |
| Cediranib | VEGFR1-3, c-KIT | Ginecologici NSCLC | Ipertensione, fatigue, diarrea, emorragie, ipotiroidismo | Fase II |
| AEE788 | VEGFR1-2, EGFR, HER2 | Vari | Diarrea, fatigue, anoressia, rash cutanei, nausea, vomito | Fase I-II |

GIST: gastrointestinal stromal tumors (vedi testo); HCC: epatocarcinoma; LMC: leucemia mieloide cronica; NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule; RCC: carcinoma renale, CMT carcinoma midollare tiroide; DTC carcinoma differenziato tiroide

Disfunzioni tiroidee

Le disfunzioni tiroidee sono un effetto indesiderato molto raro dei trattamenti chemioterapici antineoplastici e pochi farmaci (non antitumorali) sono stati finora ritenuti in grado di causare alterazioni della funzione tiroidea (es. carbonato di litio o amiodarone).

Fra i nuovi farmaci a bersaglio molecolare, sunitinib e sorafenib sono stati variabilmente associati all'insorgenza di sintomi riconducibili a patologia tiroidea e, di recente, anche motesanib e cediranib sono stati correlati ad ipotiroidismo. Dal punto di vista della tossicità tiroidea, sono stati più ampiamente studiati **sunitinib** (Sutent®), approvato per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dei GIST, e **sorafenib** (Nexavar®), indicato per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dell'epatocarcinoma. Questi farmaci fanno parte della famiglia degli inibitori delle tirosin-kinasi (TKI) ed inibiscono prevalentemente, ma non solo, le tirosin-kinasi (TK) di alcuni recettori implicati nel processo dell'angiogenesi tumorale.

A fronte di un buon profilo di tossicità complessivo, entrambi i farmaci sono stati associati a differenti gradi di disfunzione tiroidea, dall'**ipotiroidismo** subclinico all'ipotiroidismo conclamato. La **prevalenza** di ipotiroidismo da sunitinib varia nelle diverse casistiche dal 53-85% degli studi retrospettivi al 36-46% di quelli prospettici. Nel 18% dei pazienti affetti da carcinoma renale trattati con sorafenib è stata segnalata una condizione di ipotiroidismo. È stato inoltre riportato che pazienti ipotiroidei in trattamento con sunitinib ed imatinib, e più recentemente anche con motesanib (questi ultimi due agenti anch'essi con attività di TKI), necessitano di un incremento della dose sostitutiva di levotiroxina. Le **limitazioni di questi studi** sono numerose:

- provenienza da studi osservazionali e da piccole coorti di pazienti;
- anche se recenti studi prospettici non riportano disfunzioni tiroidee tra gli effetti collaterali frequenti di sunitinib e sorafenib (da soli o in associazione con altri farmaci antineoplastici), non è chiaro se la valutazione della funzione tiroidea in questi pazienti sia stata effettuata solo in presenza di sintomi, portando ad una sottostima della reale incidenza di ipotiroidismo;
- nei primi studi la maggior parte dei pazienti con carcinoma renale era stata precedentemente trattata con interferone o interleukina-2, che notoriamente possono alterare la funzione tiroidea, mentre i pazienti affetti da GIST erano stati pretrattati con imatinib (anche se negli studi più recenti i pazienti non avevano ricevuto alcun pretrattamento potenzialmente interferente).

Al fine di spiegare l'ipotiroidismo indotto da TKI, sono stati ipotizzati vari **meccanismi**:

- ridotta sintesi di ormoni tiroidei, da correlare all'inibizione della tireoperossidasi ed alla progressiva deplezione della riserva ormonale della ghiandola;
- inibizione della captazione di iodio;
- atrofia ghiandolare indotta attraverso l'inibizione della vascolarizzazione o l'induzione di una tiroidite.

Al momento è ancora poco studiato l'esatto ruolo dell'**angiogenesi**, particolarmente del Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF), nella sintesi degli ormoni tiroidei. Studi in vitro in linee cellulari tiroidee hanno indicato che il VEGF riduce la captazione di iodio indotta dal TSH, mentre l'inibizione del VEGF ripristina questa funzione. In realtà bevacizumab, anticorpo monoclonale anti-VEGF, approvato in combinazione con altri farmaci chemioterapici per la cura del carcinoma del colon-retto, della mammella e del polmone, e in associazione ad interferone per la cura del carcinoma renale, non è mai stato associato a disfunzione tiroidea, a differenza di sunitinib e sorafenib, che inibiscono invece l'attività TK di alcuni recettori di VEGF (VEGFR). Comunque, al momento non è chiaro se l'ipotiroidismo da TKI dipenda dall'inibizione dei VEGFR e/o di altri possibili target (es. *cKit*, *BRAF*, *RET*).

Da un punto di vista pratico, **è raccomandata la valutazione sistematica della funzione tiroidea all'inizio della terapia e dopo 1-2 cicli di trattamento**. La terapia sostitutiva con levotiroxina sodica è il trattamento standard dell'ipotiroidismo conclamato. Secondo le linee guida dell'American Thyroid Association (ATA), la terapia è controindicata nei pazienti asintomatici con TSH compreso tra 5 e 10 mUI/L, ma non è chiaro se tali raccomandazioni debbano essere estese anche ai pazienti neoplastici.

L'affaticabilità ("**fatigue**"), sintomo osservato di frequente in pazienti affetti da malattie neoplastiche, ma anche effetto collaterale di molteplici terapie antitumorali, in particolare TKI, suggerisce una particolare riflessione. Dato che la "fatigue" rientra anche nel corredo sintomatologico dell'ipotiroidismo, si potrebbe essere indotti a trattare con levotiroxina tutti i pazienti che assumono un TKI e presentano un quadro compatibile con ipotiroidismo subclinico. In realtà, la relazione tra "fatigue", TKI ed ipotiroidismo è solo speculativa. Inoltre, solo il 50-70% dei pazienti con ipotiroidismo che ricevono levotiroxina ottengono un miglioramento della "fatigue", nonostante la normalizzazione dei valori di TSH. Garfield et al hanno inoltre riportato che la terapia con levotiroxina potrebbe stimolare la crescita tumorale in pazienti con forme attive o quiescenti di malattia attraverso un meccanismo studiato *in vitro* o in modelli preclinici. Va comunque sottolineato che **l'ipotiroidismo di per sé non richiede la sospensione della terapia con TKI**.

Ad oggi, l'ipotiroidismo (subclinico o conclamato) da singoli TKI non può essere considerato un effetto collaterale estensibile a tutti i farmaci con il medesimo meccanismo d'azione ("class effect"), in quanto i dati disponibili riguardano solo sunitinib e sorafenib e più recentemente cediranib e motesanib. Tuttavia, dato che il meccanismo con cui si realizza tale effetto collaterale non è noto, la diagnosi di laboratorio di ipotiroidismo conclamato o subclinico dovrebbe rientrare nelle valutazioni standard degli studi clinici su tali farmaci. Inoltre, occorre tener presente che la prevalenza di ipotiroidismo subclinico potrebbe essere sovrastimata se i valori di riferimento di TSH non vengono sottoposti ad una correzione secondo l'età del paziente. Riguardo gli aspetti clinici dell'eventuale correzione con levotiroxina dell'ipotiroidismo da TKI, al fine di abbandonare percorsi decisionali razionali ma empirici, sono necessari studi prospettici ben disegnati nei quali, ad esempio, testare il potenziale beneficio di terapia a bassi dosaggi. Una stretta collaborazione fra oncologi medici ed endocrinologi appare pertanto il requisito fondamentale per definire, in breve tempo, il reale impatto clinico ed il più appropriato management di questa tossicità emergente dovuta ad alcuni dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare.

Bibliografia

1. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [2009, 6: 219-28](#).
2. Garfield D, Hercbergs A, Davis P. Unanswered questions regarding the management of sunitinib-induced hypothyroidism. *Nat Clin Pract Oncol* [2007, 4: 674-5](#).
3. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 4575-82](#).