- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:17:30

Tossicità endocrina da *targeted therapies*

Fausto Roila,
Claudia Caserta,
Sonia Fatigoni

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Sono riportate differenti tossicità endocrine indotte dalle *targeted therapies*. Disfunzione tiroidea, soprattutto ipotiroidismo, occorre nel 20-50% di pazienti che ricevono gli inibitori multichinase sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, regorafenib. Nonostante ciò, i sintomi dell'ipotiroidismo, come fatigue, debolezza, costipazione, depressione e intolleranza al freddo possono essere scorrettamente attribuiti alla patologia neoplastica o agli agenti neoplastici. Ciò può avere importanti conseguenze nella gestione del paziente oncologico; infatti, i sintomi possono portare a ridurre il dosaggio di terapie potenzialmente salva-vita, ad alterare la cinetica e la clearance dei farmaci, con effetti indesiderati e un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. L'ipotiroidismo può essere classificato in due tipi: ipotiroidismo ricorrente e de novo. Il primo, descritto con imatinib, sorafenib e motesanib, è caratterizzato da aumentati livelli di TSH nelle due settimane dall'inizio della terapia e occorre in pazienti tiroidoctomizzati con ipotiroidismo sconosciuto controllato con dosi stabili di levotiroxina. Il secondo, descritto con sunitinib, sorafenib e axitinib, è ipotiroidismo de novo, diagnosticato in pazienti con funzione tiroidea regolare prima dell'inizio delle terapie. Ipogonadismo centrale è stato recentemente riportato nell'80-100% di pazienti maschi che ricevono crizotinib. Occorre nelle 2-3 settimane dall'inizio del crizotinib, è diagnosticato con la riduzione del testosterone, livelli di FSH e LH ed è reversibile con l'interruzione del trattamento. In pazienti riceventi crizotinib, è importante monitorare i sintomi di ipogonadismo quali la disfunzione erettile, la fatigue, la perdita di massa muscolare, controllare i livelli di testosterone e, se indicato, somministrare sostituto del testosterone. Infine, diverse endocrinopatie immuno-relate sono state descritte con ipilimumab. Pertanto prima e durante il trattamento si suggerisce una valutazione dello stato ipofisario, tiroideo, surrenale e gonadale.

Parole chiave. *Tossicità endocrine,* targeted therapies*, ipotiroidismo, ipogonadismo.*

SUMMARY

Endocrine toxicity induced by targeted therapies

Different endocrine toxicities induced by targeted therapies have been reported. Thyroid dysfunction, especially hypothiroidism, occurs in 20-50% of the patients receiving the multikinase inhibitors sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, regorafenib. Despite this, symptoms of hypothyroidism, such as fatigue, weakness, constipation, depression, and cold intolerance may be incorrectly attributed to the neoplastic disease or to the antineoplastic agent. This can have important conseguences for cancer patient management; in fact, the symptoms can lead to dose reductions of potentially life-saving therapies, to alter kinetics and clearance of medications, with undesirable side effects and to a negative impact on the patient's quality of life. The hypothiroidism can be classified into 2 types: recurrent and de novo hypothyroidism. The former, described with imatinib, sorafenib and motesanib, is characterized by increased TSH levels within 2 weeks of starting therapy and occurs in thyroidectomized pts with known hypothyroidism controlled with stable dose of levothyroxine. The second, described with sunitinib, sorafenib, and axitinib, is the de novo hypothyroidism, diagnosed in pts with regular thyroid function before the start of therapies. Central hypogonadism has recently been reported in 80-100% male pts receiving crizotinib. It occurs within 2-3 weeks of crizotinib initiation, is diagnosed by reduction in testosterone, FSH and LH levels and is reversible with treatment interruption. In pts submitted to crizotinib it is important to monitor symptoms of hypogonadism such as erectile dysfunction, fatigue, loss of muscle mass, to check testosterone levels, and, if indicated, to administer testosterone replacement. Finally different immune-related endocrinopaties have been described with ipilimumab. Therefore evaluation is suggested before and during treatment of the pituitary, thyroid, adrenal, and gonadal status.

Key words. *Endocrine toxicities, targeted therapies, hypothiroidism, hypogonadism.*

La tossicità endocrina indotta dalle *targeted therapies* è frequente nei pazienti oncologici. Nonostante ciò, ci sono molte aree di incertezza sui meccanismi patogenetici del danno causato alle ghiandole endocrine e sulle possibili strategie di prevenzione e di trattamento.

La più comune tossicità endocrina delle *targeted therapies* è rappresentata dalle disfunzioni tiroidee, ed in particolare, l'ipotiroidismo; più recentemente è stato segnalato ipogonadismo, ipopituitarismo e iperparatiroidismo secon-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:17:30

dario. L'obiettivo di questo articolo è fare il punto su queste diverse tossicità.

Ipotiroidismo

Riconoscere una disfunzione della tiroide in un paziente oncologico può essere piuttosto difficile poiché alcuni sintomi dell'ipotiroidismo, come ad esempio la fatigue e la stipsi, sono molto comuni nei pazienti oncologici ed è difficile distinguerli dai sintomi attribuibili al cancro o alle terapie usate per controllare i sintomi. A volte i sintomi di una disfunzione tiroidea possono essere confusi con gli eventi avversi della terapia antitumorale, inducendo erroneamente a ridurre la dose o a cambiare la terapia. L'ipotiroidismo può alterare la farmacocinetica e la clearance di vari farmaci con conseguente rischio di effetti collaterali. Infine, sebbene raramente, le disfunzioni tiroidee possono portare a conseguenze anche gravi per la vita del paziente. Ad esempio con sunitinib è stato segnalato un coma da mixedema.

Nei pazienti che ricevono una *targeted therapy* che può causare disfunzioni della tiroide, l'oncologo dovrebbe sospettare una patologia tiroidea in presenza di sintomi compatibili con ipotiroidismo che comprendono fatigue, aumento di peso, secchezza della cute e dei capelli, fragilità delle unghie, stipsi, bradicardia, ipotermia. Il test di screening migliore per valutare la funzione tiroidea è il dosaggio del TSH; nei pazienti con malattia pituitaria e in quelli con un TSH anomalo è indicata la determinazione della tiroxina libera (FT4). Il dosaggio della triiodotironina libera (FT3) solo raramente è utile, poiché di solito FT3 risulta soppresso.

Sono stati descritti due tipi di disturbi tiroidei in pazienti che assumono inibitori delle tirosina-kinasi. Il primo tipo di distiroidismo, che è stato descritto con imatinib, sorafenib e motesanib, ma non con sunitinib, è una recidiva di ipotiroidismo in pazienti con preesistente ipotiroidismo, ad esempio pazienti sottoposti a tiroidectomia per un carcinoma della tiroide in terapia con dosi stabili di levotiroxina esogena. L'aumento del TSH sembra essere dovuto all'aumentata clearance degli ormoni tiroidei dovuta all'incremento dell'attività dell'enzima deiodinasi di tipo 3 che inattiva sia T3 che T4. Nei pazienti che iniziano imatinib, sorafenib e motesanib e che stanno ricevendo levotiroxina, si raccomanda il dosaggio basale del TSH ripetuto ogni 4 settimane per aggiustare appropriatamente la dose di levotiroxina. Se il TSH e la dose di levotiroxina sono stabili, la frequenza del monitoraggio può essere ridotta a una volta ogni 2 mesi. Per l'imatinib si consiglia di raddoppiare la dose di tiroxina già all'inizio della terapia.

Il secondo tipo di disturbo tiroideo descritto è l'ipotiroidismo in pazienti con una funzione tiroidea normale prima di iniziare la terapia ed è stato riportato con sunitinib, sorafenib ed axitinib. Ci sono dei casi descritti in letteratura in cui l'ipotiroidismo indotto dal sunitinib è preceduto da una fase di ipertiroidismo. Questi dati suggeriscono che l'ipotiroidismo potrebbe essere la conseguenza di una tiroidite acuta o subacuta distruttiva associata ad una tireotossicosi transitoria. La causa della tiroidite potrebbe essere l'effetto del farmaco sull'inibizione del *pathway* del VEGF e sulla riduzione della vascolarizzazione nella ghiandola tiroidea. La riduzione del flusso ematico nella tiroide comporterebbe una tiroidite ischemica. In tutti i pazienti che assumono questi farmaci è raccomandato un regolare monitoraggio della funzione tiroidea. A questo scopo è sufficiente il dosaggio del TSH e del T4 prima di iniziare la terapia e poi ogni 4 settimane per 4 mesi, seguito da un controllo ogni 2-3 mesi.

L'ipotiroidismo da *targeted therapies* è più frequente con sunitinib. Inizialmente in 42 pazienti eutiroidei trattati con sunitinib veniva evidenziato un TSH alterato nel 62% dei casi seguito da un ipotiroidismo nel 40%. Nei vari studi pubblicati successivamente il sunitinib ha indotto ipotiroidismo in una percentuale di pazienti variabile dal 7% al 85%. In alcuni di questi studi come detto sopra una fase di ipertiroidismo precedeva la comparsa di ipotiroidismo. Va considerato altresì che non vi è stata alcuna segnalazione di ipertiroidismo isolato senza successivo ipotiroidismo. L'insorgenza di ipotiroidismo aumentava con il tempo dall'inizio del trattamento e con il numero di cicli effettuati; inoltre, dato che il farmaco spesso viene somministrato per 4 settimane seguito da 2 settimane di riposo, i livelli di TSH crescevano durante il trattamento e diminuivano dopo interrotto. Continuando il sunitinib però il TSH può rimanere elevato anche alla fine delle due settimane di interruzione del trattamento. Il tempo medio all'inizio dell'ipotiroidismo è variabile insorgendo da 4 settimane a addirittura 94 settimane dall'inizio del trattamento. Alla sospensione definitiva del farmaco alcuni pazienti rimangono ipotiroidei mentre altri riacquistano una normale funzione tiroidea. Nei pazienti con carcinoma neuroendocrino pancreatico in cui il sunitinib è somministrato a dosi continuative più basse l'incidenza di ipotiroidismo sembra essere minore.

Nei vari studi pubblicati il sorafenib induce ipotiroidismo in una percentuale inferiore di pazienti rispetto al sunitinib variabile dal 6% al 38% ed insorge dopo un tempo medio dall'inizio del trattamento di 20 mesi anche se può apparire dopo solo 6 settimane di terapia. Alla sospensione del trattamento alcuni pazienti riacquistano uno stato eutiroideo ma i dati su questo aspetto sono pochi.

Il vandetanib, approvato per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide metastatico, ha determinato un aumento del TSH nel 49,3% dei pazienti trattati; quasi tutti i pazienti erano stati tiroidectomizzati. Anche l'imatinib ha determinato nel 60% dei pazienti la necessità di aumentare le dosi di tiroxina nei pazienti tiroidectomizzati, ma nessun caso di ipotiroidismo è stato segnalato in pazienti eutiroidei prima dell'inizio del farmaco.

Il pazopanib da ipotiroidismo nel 12% dei pazienti trattati per carcinoma renale metastatico e nel 60% dei pazienti tiroidectomizzati ha indotto un aumento di più di due volte del TSH. Con motesanib in pazienti tiroidectomizzati un aumento dei livelli di TSH e ipotiroidismo è stato riportato nel 22% dei pazienti. Infine il cabozantinib sembra indurre ipotiroidismo nel 57% dei pazienti tiroidectomizzati e nel 15% di quelli non tiroidectomizzati.

Ipogonadismo

È stato segnalato nell'80-100% dei pazienti sottoposti a crizotinib, un inibitore delle tirosina-kinasi attivo nei carcinomi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:17:30

del polmone non microcitomi che esprimono ALK, ROS1 e MEK. I sintomi di ipogonadismo sono rappresentati dalla disfunzione erettile, dalla diminuzione della libido, fatigue e perdita della massa muscolare. Spesso si accompagna la perdita o la diminuzione dei peli pubici e ascellari. Tali sintomi, difficilmente attribuiti all'ipogonadismo nella pratica clinica oncologica, di fatto non sono regolarmente valutati nel carcinoma del polmone. Il meccanismo d'azione non è noto.

L'ipogonadismo insorge dopo circa 2-3 settimane dall'inizio del crizotinib. Si caratterizza per una riduzione del testosterone libero e totale, FSH, LH, albumina e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) che indicano un effetto centrale del crizotinib sull'asse ipotalamo-ipofisario.

L'ipogonadismo è reversibile interrompendo il trattamento. I sintomi migliorano eseguendo una terapia sostitutiva con testosterone. Pertanto è importante monitorare i pazienti sottoposti a crizotinib per identificare rapidamente i sintomi, controllare i livelli di testosterone e, se indicato, iniziare terapia sostitutiva.

Ipopituitarismo e ipofisite

L'ipilimumab è un anticorpo anti CTLA4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) che rimuove il posto di blocco rappresentato dal CTLA4 che favorisce un'immuno-tolleranza al cancro. Ciò determina il pieno espletamento della reazione immunitaria T cellulare contro le cellule neoplastiche che determina oltre la distruzione delle cellule tumorali anche importanti effetti collaterali immuno-mediati.

L'ipofisite indotta dall'ipilimumab ha un'incidenza intorno al 4-6% dei pazienti trattati; che è di grado 3-4 nell'1-5% dei pazienti. Tale effetto collaterale ha una frequenza nettamente inferiore rispetto alla tossicità cutanea e gastrointestinale, rispettivamente 47-68% e 31-46% dei pazienti trattati. La dose di ipilimumab influenza l'incidenza di ipofisite, una reazione potenzialmente molto grave se non rapidamente sospettata in quanto determina un'insufficienza corticosurrenalica; al contrario se ci si pensa è facilmente diagnostica e trattata. L'ipopituitarismo causato dall'ipilimumab è raramente reversibile e pertanto richiede una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine.

L'ipofisite è caratterizzata da cefalea, nausea, vertigini, modifiche del comportamento, disturbi visivi come diplopia e astenia che insorgono in media dopo 6 settimane dall'inizio della terapia. La diagnosi differenziale più importante è con le metastasi cerebrali. Una RM con gadolinio dell'encefalo con tagli per la regione ipofisaria mostra l'edema della ghiandola o la sua eterogeneità confermando il sospetto diagnostico.

Prima del trattamento è necessario valutare lo stato dell'ipofisi, tiroide, surrene e delle gonadi determinando i livelli serici di cortisolo, ACTH, T3, T4, TSH, e, in aggiunta, testosterone nei maschi e FSH, LH e prolattina nelle femmine. La diagnosi si caratterizza per livelli base di ormoni tiroidei, surrenalici e gonadici. Per questo è utile eseguire prima dell'inizio della terapia con ipilimumab e prima di ogni somministrazione successiva gli ormoni tiroidei ed un profilo biochimico includente gli elettroliti e la funzione epatica. L'ipopituitarismo primario determina bassi livelli di ACTH e cortisolo, e si distingue dalla sindrome di Addison, che può essere osservata anche con ipilimumab, che è caratterizzata da bassi livelli di cortisolo ma ACTH nella norma. L'ipopituitarismo primario causa bassi livelli di TSH, T3 e T4 che vanno distinti da una tiroidite periferica determinante ipotiroidismo perché in questo caso il TSH è aumentato mentre il T3 ed il T4 sono bassi.

Se insorge un panipopituitarismo sintomatico e qualsiasi endocrinopatia di grado 3-4, la dose di ipilimumab dovrebbe essere mantenuta e dovrebbe essere somministrata una dose di metilprednisolone di 1-2 mg/kg/die endovena. Questa dovrebbe essere seguita da una dose di prednisone di 1-2 mg/kg/die per via orale che va ridotta gradualmente in 4 settimane e rimpiazzata da appropriata terapia ormonale come la dose degli steroidi si riduce.

In genere dopo pochi giorni di trattamento steroideo i sintomi migliorano e si osserva una riduzione dell'edema e dell'eterogeneità della ipofisi alla RM di controllo. Se compaiono sintomi di iposurrenalismo, come disidratazione severa, ipotensione o shock, è necessario somministrare corticosteroidi con attività mineralcorticoide per via endovenosa ed il paziente dovrebbe essere valutato per la presenza di sepsi.

Il tempo medio alla risoluzione dei sintomi e la terapia sostitutiva con dosi fisiologiche di steroidi (idrocortisone) può essere più lungo di 20 settimane e sebbene alcuni pazienti possono riacquistare la funzione ipofisaria e non aver più bisogno di una terapia sostitutiva, molti pazienti seguiti perfino a 7 anni presentano una disfunzione ipofisaria permanente che richiede la somministrazione di ormoni.

Iperparatiroidismo secondario

È caratterizzato da una diminuzione della fosforemia e della calciuria con o senza una riduzione della calcemia ed un contemporaneo aumento del PTH rispetto a valori basali. È stato evidenziato in pazienti trattati con sorafenib, sunitinib, imatinib e nilotinib. Anche con una terapia protratta i valori biochimici non peggiorano e la densità minerale ossea rimane stabile o aumenta leggermente in un periodo di due anni. In risposta all'aumento del PTH c'è un aumento dei livelli della 1,25-diidrossivitamina D3 con il sunitinib, imatinib e nilotinib, mentre i livelli sono abnormemente bassi nei pazienti trattati con sorafenib. Questo perché il sorafenib induced sarcopenia e osteomalacia.

Non è necessario fare un monitoraggio del calcio, del fosforo e del PTH e della densità minerale ossea nei pazienti sottoposti a sunitinib, imatinib e nilotinib. Invece nei pazienti sottoposti a sorafenib l'ipovitaminosi D in associazione con l'iperparatiroidismo può contribuire alla comparsa di sarcopenia che può portare a osteomalacia. In questi pazienti supplementi di vitamina D possono normalizzare la ipofosforemia ed i livelli di PTH.

Un altro effetto collaterale è l'ipofosforemia indotta dall'everolimus che in uno studio preclinico ha indotto fosfaturia con aumento della 1,25-diidrossivitamina D3, senza indurre alterazioni del PTH. L'ipofosforemia è stata segnalata anche con gli inibitori dell'istone deacetilasi, del MET e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 15:17:30

dell'ALK. È stato suggerito pertanto di eseguire un monitoraggio del fosforo nel sangue e nelle urine e nel caso si raccomandano supplementi di fosforo. Solo nei casi severi di ipofosforemia si consiglia l'interruzione del trattamento.

Conclusioni

La tossicità endocrina da *targeted therapies* è un frequente effetto collaterale specie con alcuni farmaci come il sunitinib e ha un forte impatto negativo sulla qualità di vita del paziente neoplastico. Molti sintomi generici (fatigue, cefalea) sono erroneamente attribuiti al cancro o al suo trattamento e non alla tossicità endocrina indotta dalle *targeted therapies*. Ciò pone a repentaglio la sopravvivenza del paziente ed è quindi assolutamente necessario che l'oncologo conosca bene queste tossicità e si avvalga sempre più di una stretta collaborazione con gli endocrinologi al fine di prevenire e trattarla nel miglior modo possibile. •

Bibliografia di riferimento

- *Hamnvik OPR, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. JNCI 2011; 103: 1572-87.*
- *Brown RL. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. Target Oncol 2011; 6: 217-26.*
- *Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 81-3.*
- *Illouz F, Braun D, Briet C, et al. Thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. Eur J Endocrinol 2014; 171: 91-9.*
- *Weickhardt AJ, Doebele RC, Purcell WT, et al. Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. Cancer 2013; 119: 2383-90.*
- *Ou S-HI, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, et al. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to Usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. Oncologists 2012; 17: 1351-75.*
- *Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, et al. mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. Eur J Endocrinol 2013; 169: 153-64.*
- *Corsello SM, Banabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1361-75.*
- *Dy GK, Adjei AA. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. CA 2013; 63: 249-79.*
- *Rodriguez-Pascual J, Cheng E, Maroto P, et al. Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. Anticancer Drugs 2010; 21: 478-86.*