

Insufficienza ovarica da tirosino-chinasi inibitori in paziente con Carcinoma Midollare Tiroideo MEN2B-correlato



B.Golisano*, B.Giorgini, R.Mazzilli, N.Mikovic, F.Russo, S. Monti, A.Faggiano, C. Motta

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, AOU Sant'Andrea, Centro di eccellenza ENETS, Università Sapienza di Roma, Roma.

*bianca.golisano@uniroma1.it



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
SANT'ANDREA

Introduzione:

Il **carcinoma midollare tiroideo, CMT**, si caratterizza per una mutazione dell'oncogene RET, codificante per una tirosin-chinasi coinvolta nella proliferazione cellulare. La mutazione può essere ereditaria, determinando le forme familiari di CMT, come MEN2A e MEN2B, o sporadica.

La terapia di prima linea dei CMT metastatici consiste nell'uso di **tirosin-chinasi inibitori (TKI)**, come **cabozantinib**, attivo su VEGFR2, cKIT, RET, o dei più recenti inibitori selettivi di RET quali **selpercatinib** e praseltinib. I TKIs inibendo direttamente il pathway coinvolto nella tumorigenesi sono particolarmente efficaci e più tollerati rispetto ai comuni chemioterapici; tuttavia, sono stati osservati diversi effetti collaterali endocrinologici, tra cui alterazione della fertilità.

Caso clinico:

Una donna di 36 anni, CMT metastatico da **MEN2B**, iniziava a Maggio 2023 terapia sistemica con cabozantinib per progressione tumorale; riferiva prima dell'inizio della terapia con TKI cicli mestruali regolari e due gravidanze a termine.

Dopo circa 4-5 mesi lamentava oligomenorrea con successiva amenorrea; il profilo ormonale indicava un quadro compatibile con **insufficienza ovarica precoce** (AMH 0.75 ng/ml, Figura 2), per cui veniva prescritta **terapia ormonale sostitutiva (TOS)** con regime combinato continuo (estradiolo/didrogesterone 1/5mg/die). A marzo 2024 per progressione tumorale veniva sospeso **cabozantinib** e iniziava terapia con **selpercatinib**; dopo circa 2 mesi dal nuovo trattamento la paziente riferiva episodi di sanguinamento vaginale, nonostante la TOS assunta, per cui, data inoltre la comparsa di melasma, si decideva di interrompere la TOS con ricomparsa di cicli mestruali regolari: la rivalutazione del profilo ormonale mostrava miglioramento della funzionalità gonadica con decremento della concentrazione sierica di gonadotropine e aumento della concentrazione di estrogeni.

Discussione:

L'amenorrea della paziente durante la terapia con cabozantinib è probabilmente dovuta all'azione di questo farmaco su **C-KIT**, tirosin-chinasi espressa anche a livello ovarico. Diversi studi preclinici su modelli animali hanno evidenziato come la sua inibizione determini **blocco della crescita follicolare** e **incremento della degenerazione ovocitaria**. Inoltre, sono descritti in letteratura casi di **ipoestrogenismo**, **fallimento di stimolazioni ovariche** e **insorgenza di amenorrea** in pazienti in terapia con TKI, reversibili dopo l'interruzione del farmaco. Selpercatinib e cabozantinib inibiscono anche fattori angiogenici, come il **VEGFR2**; il blocco dell'angiogenesi si associa principalmente ad effetti avversi sull'embriogenesi, tuttavia alcuni studi hanno dimostrato anche **alterazione dei corpi lutei** e **atrofia ovarica**.

L'uso di TKI multi-target, come cabozantinib, rispetto a inibitori selettivi, è più frequentemente associato a effetti avversi gonadici, che appaiono reversibili, come nel presente caso clinico. Il selpercatinib non agendo su C-KIT e avendo una minore affinità per VEGFR2 rispetto al cabozantinib, non sembra determinare queste alterazioni

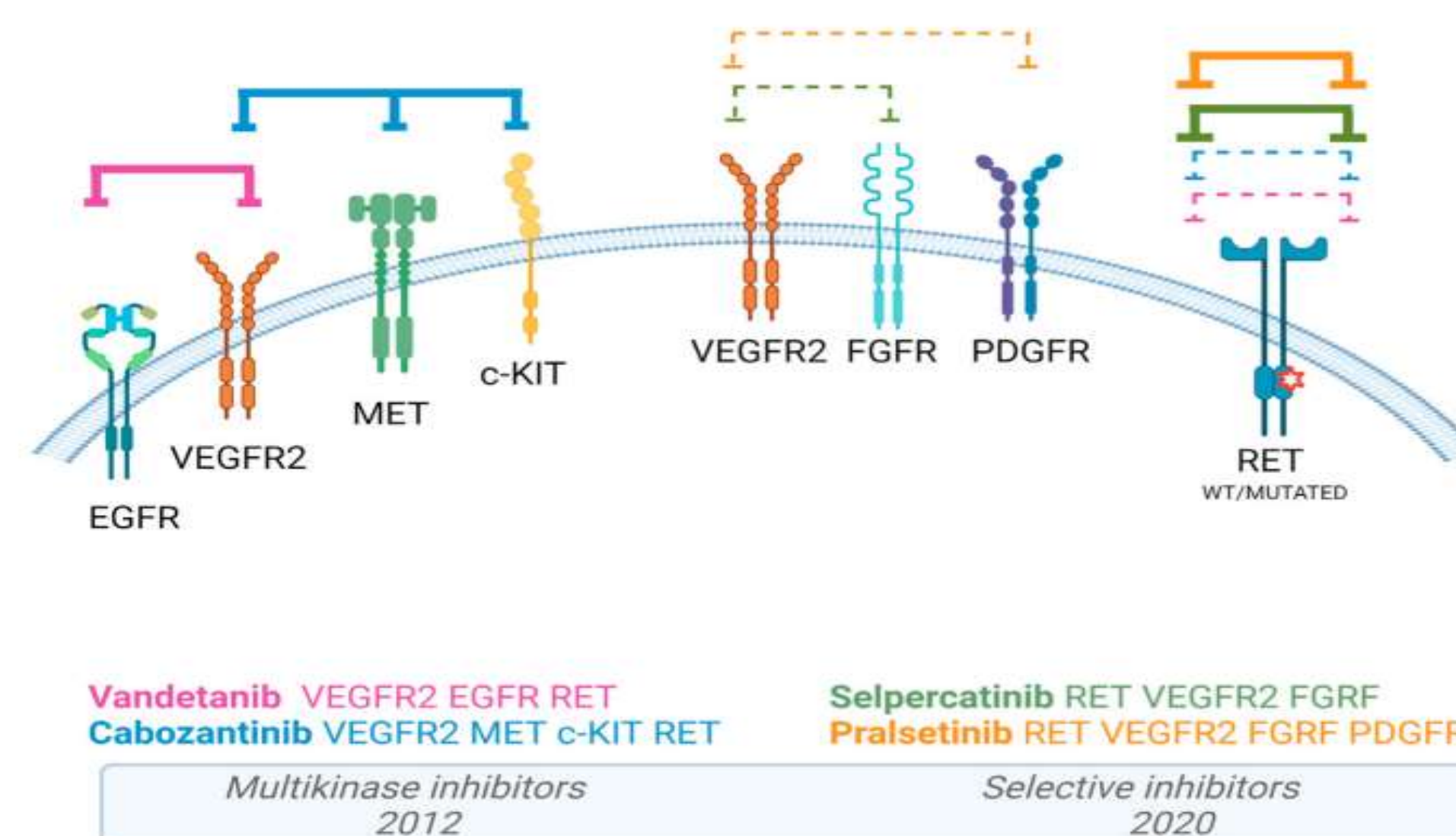


Figura 1: Target molecolari dei TKI nel CMT e loro affinità di legame.

Fugazzola L. Medullary thyroid cancer - An update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023 Jan;37(1):101655.

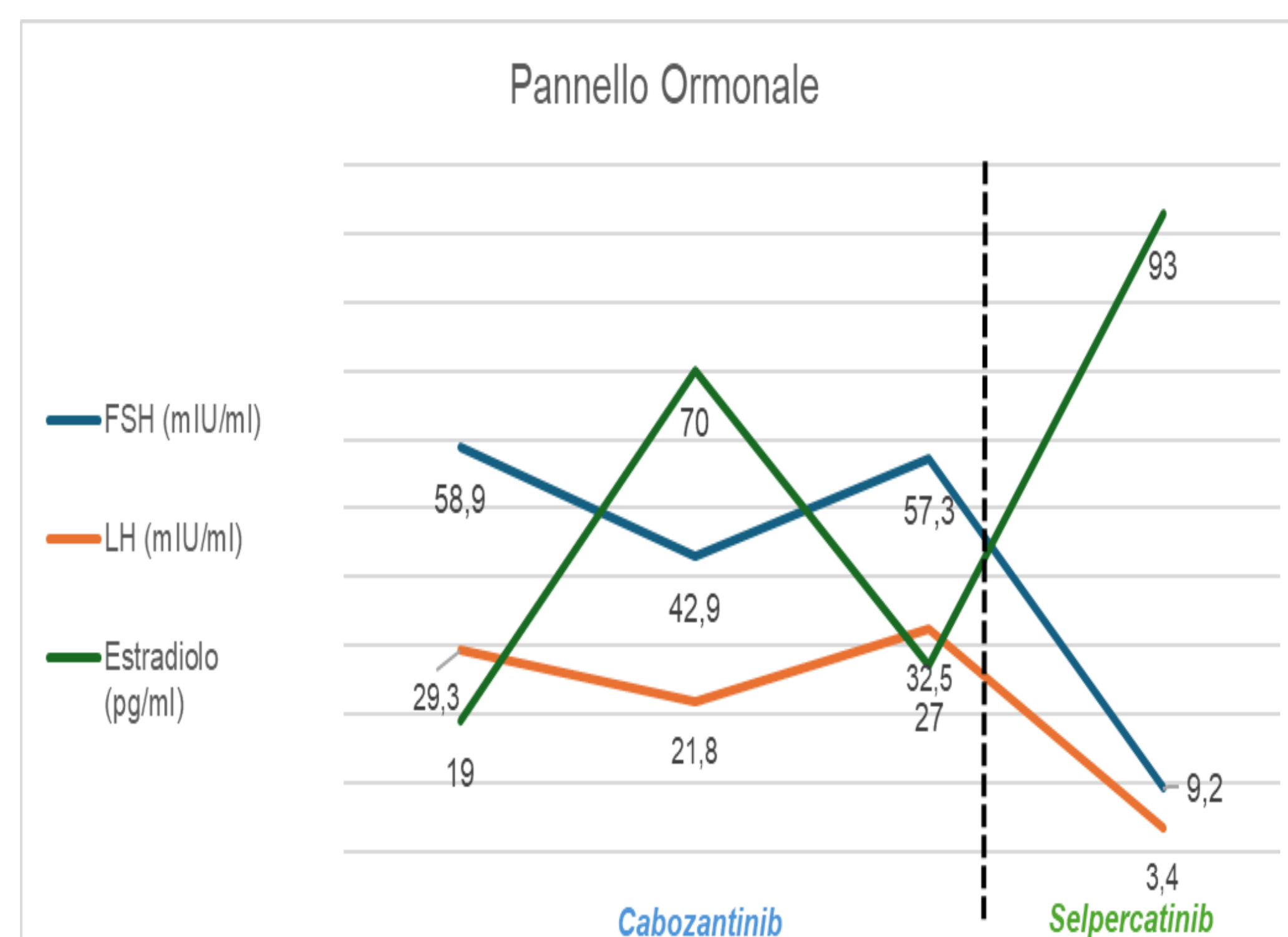


Figura 2: Pannello ormonale della paziente.

TAKE HOME MESSAGES:

- La disfunzione gonadica determinata dai TKIs può essere transitoria ed è più frequentemente associata all'uso di Multi-TKIs.
- Prima dell'inizio di una terapia sistemica con TKIs è opportuna una corretta valutazione della funzionalità gonadica e del desiderio di prole della paziente.
- Sono necessari più studi clinici per comprendere gli effetti avversi dei TKIs sulla sfera riproduttiva.

Bibliografia:

- Fugazzola L. Medullary thyroid cancer - An update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023 Jan;37(1):101655.
- De Leo S, Trevisan M, Moneta C, Colombo C. Endocrine-related adverse conditions induced by tyrosine kinase inhibitors. Ann Endocrinol (Paris). 2023 May;84(3):374-381.
- Rambhatla A, Strug MR, De Paredes JG, Cordoba Munoz MI, Thakur M. Fertility considerations in targeted biologic therapy with tyrosine kinase inhibitors: a review. J Assist Reprod Genet. 2021 Aug;38(8):1897-1908.