



# La disfunzione tiroidea indotta dagli *Immune Checkpoint inhibitors* si associa a indice di massa corporea più elevato

Lucia Coraggio<sup>1</sup> · Raffaella Buzzetti<sup>1</sup>

Accettato: 18 dicembre 2020 / Pubblicato online: 18 maggio 2021  
© The Author(s) 2021

Commento a:

**Immune checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction is associated with higher body mass index.**

**R. Pollack, A. Ashash, A. Cahn, Y. Rottenberg, H. Stern, R. Dresner-Pollak.**

**J Clin Endocrinol Metab (2020) 105(10):e3620–e3627**

L'obesità è uno stato metabolico pro-infiammatorio che potrebbe avere un ruolo cruciale nello sviluppo di eventi avversi immuno-correlati associati alla terapia con inibitori dei check-point immunitari (ICI), in particolare anti PD1 e anti-PDL1 (rispettivamente, *programmed cell death-1* e ligando del *programmed cell death-1*) [1].

La storia naturale di alcune neoplasie e malattie autoimmuni è stata significativamente modificata dall'introduzione degli ICI nei protocolli terapeutici. Tali molecole hanno, infatti, dimostrato un eccellente tasso di risposta e un aumento della sopravvivenza media. Tuttavia, vanno sempre considerati i numerosi effetti collaterali, tra cui, in particolare, lo sviluppo di endocrinopatie: ipofisiti, insufficienza surrenalica, diabete di tipo 1 e, più frequentemente, tireopatie, che si presentano fin nel 50% dei soggetti trattati con questa classe di farmaci [2].

Partendo dalla già nota associazione tra obesità e tireopatie autoimmuni, Pollack e collaboratori hanno effettuato uno studio caso-controllo su 185 soggetti affetti da neoplasia trattati con ICI. È stata analizzata retrospettivamente la differenza di *body mass index* (BMI) tra soggetti che hanno sviluppato una tireopatia manifesta e soggetti eutiroidei. La ti-

reopatia manifesta è stata definita come alterazione del TSH accompagnata da corrispondente alterazione delle frazioni libere (fT3 e fT4).

Come obiettivi secondari sono stati considerati una tireopatia subclinica (TSH alterato con frazioni libere nella norma), ipotiroidismo manifesto, tireotossicosi, tempo necessario per la manifestazione della tireopatia in funzione della categoria di BMI (definito secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità).

Il 22,2% dei soggetti inclusi nello studio ha sviluppato una tireopatia manifesta, in particolare un TSH basale maggiore rispetto ai controlli ( $2,2 \pm 1,2$  vs  $1,6 \pm 0,9$ ,  $p < 0,01$ ); tali soggetti presentavano inoltre un BMI medio significativamente più elevato ( $27,3 \pm 6,0$  vs  $24,9 \pm 4,5$ ,  $p = 0,01$ ). Analizzando il BMI come variabile continua è emerso che per ogni  $\text{kg/m}^2$  di BMI il rischio di tireopatia manifesta aumentava del 10% (OR = 1,10, 95% CI 1,02–1,18,  $p = 0,01$ ). L'analisi multivariata dimostrava che sia il BMI che il TSH erano predittori indipendenti di tireopatia manifesta.

Questi dati sottolineano la complessa interazione tra obesità e risposta immunitaria stimolata dall'utilizzo di ICI. Tuttavia, queste affermazioni sono influenzate da diversi limiti dello studio, primo tra tutti la valutazione del BMI, un parametro surrogato che non prende in considerazione la quota di grasso metabolicamente attivo, responsabile dell'infiammazione di basso grado che caratterizza l'obesità viscerale. Sarebbe interessante effettuare uno studio che analizzi l'associazione tra obesità centrale e rischio di tireopatie associate all'utilizzo di ICI.

✉ R. Buzzetti  
raffaella.buzzetti@uniroma1.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Roma La Sapienza within the CRUI-CARE Agreement.

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Cortellini A, Bersanelli M, Santini D et al (2020) Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors: a multicentre analysis of immune-related adverse events. *Eur J Cancer* 128:17–26
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC et al (2018) Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Oncol* 4(2):173–182