

SORAFENIB NEL CARCINOMA MIDOLLARE E ANAPLASTICO DELLA TIROIDE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Sorafenib è un inibitore multi-chinasico attivo contro VEGF-R 1-3, PDGF- β , *BRAF*, *RET* e *KIT*. È stato il primo inibitore delle tirosin-chinasi a mostrare un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) dei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide iodio-refrattario (1). Inoltre, in studi pre-clinici ha mostrato efficacia nel ridurre la crescita di carcinoma midollare della tiroide (MTC) umano xeno-trapiantato in un modello murino (2).

Sulla base di queste osservazioni, un recente **studio** giapponese **di fase 2** ha valutato sicurezza ed efficacia di sorafenib in pazienti affetti da MTC o da carcinoma anaplastico della tiroide (ATC), con **malattia localmente avanzata o metastatica**, non trattati precedentemente con terapie a bersaglio molecolare (3).

Lo studio ha reclutato **18 pazienti, 8 con MTC e 10 con ATC**. I siti di metastasi più frequenti erano polmoni e linfonodi mediastinici; 4 pazienti (2 con MTC e 2 con ATC) avevano piccole metastasi miliariformi ai polmoni per le quali la progressione della malattia è stata definita unicamente dalla comparsa di sintomi clinici (i.e. dispnea). I pazienti hanno ricevuto **sorafenib 800 mg/die**, la durata **mediana** di trattamento è stata di **15.5 settimane** (range 2.9-40.0). I pazienti hanno continuato il trattamento fino a progressione di malattia o a sviluppo di grave tossicità o alla sospensione del consenso alla somministrazione del farmaco.

End-point primario: sicurezza del trattamento valutato in termini di eventi avversi (AE) secondo il *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

End-point secondario: efficacia del trattamento, in termini di PFS secondo i criteri RECIST, sopravvivenza complessiva (OS), tasso di risposta obiettiva (ORR), tasso di controllo della malattia (DCR) e massima riduzione delle dimensioni del tumore.

Dodici pazienti hanno sospeso il trattamento a causa, principalmente, di eritro-disestesia palmo-plantare (PPE).

Sicurezza del trattamento: i più comuni AE sono stati PPE (72%), alopecia (56%), ipertensione (56%) e diarrea (44%). I più frequenti AE di grado ≥ 3 sono stati PPE e incremento di AST. Tre pazienti hanno avuto incremento di ALT di grado 4 (> 20 volte il limite superiore di norma). Tre pazienti, tutti con ATC, sono deceduti (AE di grado 5, attribuiti alla progressione dell'ATC e non a sorafenib), per coagulazione intra-vascolare disseminata, stenosi tracheale e sanguinamento intra-tumorale.

Efficacia

- Pazienti con **MTC**: PFS e OS mediane non sono state ancora raggiunte. A 6 mesi la PFS è stata 86% (IC95% 33-98) e l'OS 100% (IC95% 100-100). Sono state osservate risposta completa (CR), risposta parziale (PR) e stabilità di malattia (SD), rispettivamente in 0, 2 (25%) e 4 (50%) pazienti. L'ORR (CR + PR) è stato del 25% e il DCR (CR + PR + SD) è stato del 75%. Sei pazienti (75%) hanno mostrato riduzione dimensionale delle lesioni *target*, in particolare tale riduzione è stata $\geq 30\%$ in 2 pazienti.
- Pazienti con **ATC**: la PFS mediana è stata di 2.8 mesi (IC95% 0.7-5.6) e l'OS mediana è stata di 5.0 mesi (IC95% 0.7-5.7). A 6 mesi la PFS è stata 11% (IC95% 1-39) e l'OS 20% (IC95% 3-47). Sono state osservate CR, PR e SD, rispettivamente in 0, 0 e 4 (40%) pazienti. L'ORR è stato 0 e il DCR è stato del 40%. Un solo paziente (10%) ha mostrato una riduzione delle lesioni *target* e comunque < 10%.

Conclusioni: la terapia con sorafenib negli MTC e ATC ha dimostrato tossicità non superiori a quelle previste, con un **promettente profilo di attività negli MTC avanzati ma non negli ATC**.

Bibliografia

1. Brose MS, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [2014, 384: 319–28](#).
2. Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* [2004, 64: 7099–109](#).
3. Ito Y, et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* [2017, 27: 1142-8](#).

