

COMBINAZIONE DI DABRAFENIB E TRAMETINIB NEL CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il carcinoma anaplastico della tiroide (ATC) è un **tumore molto raro** (0.9-1.6% di tutti i carcinomi della tiroide), gravato da **elevata mortalità**, con sopravvivenza mediana che oscilla fra 1.2 e 10 mesi (1). La combinazione secondo vari schemi multimodali di terapia chirurgica, radioterapia e chemioterapia convenzionale può determinare un miglior controllo locale della malattia e migliorare la sopravvivenza in pazienti selezionati (2).

È stato recentemente pubblicato uno **studio multicentrico non randomizzato in aperto di fase 2** sull'uso della combinazione di dabrafenib, inibitore della chinasi BRAF, e trametinib, inibitore della chinasi MEK, in pazienti affetti da ATC con mutazione BRAF V600E nel tessuto tumorale (3). Il **razionale** per usare la combinazione dabrafenib/trametinib in questi pazienti si basa su alcune evidenze scientifiche: il 20-50% di ATC presenta mutazioni inattivanti dell'aminoacido V600 di BRAF e l'inibizione combinata di BRAF e MEK potenzia l'attività anti-tumorale degli inibitori di BRAF usati come terapia singola in modelli animali di ATC con tale mutazione.

Casistica: 16 pazienti affetti da ATC, localmente avanzato o metastatico, con mutazione BRAF V600E, non precedentemente trattati con inibitori di BRAF e/o MEK, sono stati trattati con dabrafenib (150 mg x 2/die) e trametinib (2 mg/die) fino a sviluppo di grave tossicità, progressione di malattia o morte. I pazienti erano stati sottoposti in precedenza a chirurgia (88%), radioterapia esterna (81%) e chemioterapia (38%).

End-point: primario, tasso di risposta globale (ORR) secondo i criteri RECIST; secondario, durata di risposta (definita come il tempo, in settimane, dalla prima evidenza di risposta fino alla data di documentata progressione di malattia o alla morte), sopravvivenza libera da malattia (PFS, definita come il tempo, in settimane, tra la prima dose di farmaci assunta e la data di documentata progressione di malattia o morte), sopravvivenza complessiva (OS, definita come il tempo, in settimane, tra la prima dose di farmaci assunta e la data di morte) e sicurezza del trattamento.

Risultati. Al momento del *cut-off* dei dati (26 agosto 2016), la durata mediana di *follow-up* è stata 47 settimane (range 4-120), la **ORR 69%** (1 risposta completa + 10 risposte parziali; IC95% 41-89%). La durata mediana della risposta, la PFS e la OS non sono state raggiunte, perché non stati registrati sufficienti eventi (intesi come progressione di malattia o morte). Tuttavia, gli autori hanno stimato che a 12 mesi la durata di risposta fosse del 90%, la PFS del 79% e l'OS dell'80%.

Gli **eventi avversi** (AE) più frequenti, di qualsiasi grado, sono stati: stanchezza (44%), febbre (31%) e nausea (31%), mentre l'anemia è stata il più frequente AE di grado 3 e 4. Tre pazienti hanno manifestato reazioni avverse severe dovute al trattamento: insufficienza renale acuta con rhabdmiolisi, iperpiressia e iponatremia.

In **conclusione**, la terapia con dabrafenib e trametinib ha dimostrato una robusta attività clinica in pazienti con ATC BRAF-mutati, localmente avanzati o metastatici, con una tossicità da trattamento maneggevole. Lo studio descritto indica che gli ATC dovrebbero essere sottoposti a *screening* mutazionale somatico, perché la presenza di questa mutazione potrebbe avere il potenziale di trasformare gli esiti per i pazienti affetti da ATC.

Bibliografia

1. Lennon P, Deady S, Healy ML, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: failure of conventional therapy but hope of targeted therapy. *Head Neck* [2016, 38 suppl 1: E1122-9.](#)
2. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* [2017, 27: 672-81.](#)
3. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* [2017, DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785.](#)

