

LINEE GUIDA ESMO SU TERAPIA SISTEMICA NEL CARCINOMA TIROIDEO AVANZATO

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Negli ultimi anni gli inibitori multi-chinasici (MKI) sono diventati fondamentali per il trattamento di varie neoplasie. L'azione di questi farmaci si basa sull'inibizione dell'attività delle tirosin-chinasi, enzimi implicati nella tumorigenesi e nella progressione carcinomatosa.

Tra il 2013 e il 2015 alcuni MKI sono stati approvati da EMA e FDA per il trattamento del carcinoma della tiroide. Attualmente lenvatinib e sorafenib sono considerati farmaci di prima linea nel carcinoma tiroideo differenziato (DTC) iodo-refrattario metastatico in presenza di progressione di malattia. Il lenvatinib è stato utilizzato anche per il trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide (ATC), ma la sua efficacia in questa neoplasia appare controversa. Vandetanib e cabozantinib sono considerati farmaci di prima linea per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide (MTC) metastatico e progressivo (1). I dosaggi raccomandati da scheda tecnica sono:

- per il DTC:
 - lenvatinib per os 24 mg/die (mono-somministrazione);
 - sorafenib per os 800 mg/die (400 mg x 2);
- per il MTC:
 - vandetanib per os 300 mg/die (mono-somministrazione);
 - cabozantinib per os 140 mg mg/die (mono-somministrazione).

Recentemente sono state approvate da FDA ed EMA nuove molecole utilizzabili nel carcinoma tiroideo avanzato. L'ESMO ha pubblicato linee guida aggiornate sull'utilizzo di tali farmaci nel DTC, nell'ATC e nel MTC con estensione locale o a distanza e non suscettibili di chirurgia o altra terapia loco-regionale (2).

CARCINOMA DELLA TIROIDE DIFFERENZIATO E SCARSAMENTE DIFFERENZIATO

Cabozantinib

Dosaggio: 60 mg 1 cp/die a stomaco vuoto.

Approvazione FDA e EMA: adulti e pazienti > 12 anni affetti da DTC refrattario al radioiodio, con progressione in corso di terapia con sorafenib o lenvatinib.

Studi clinici: il farmaco è stato approvato nel settembre 2021 da FDA in seguito allo studio COSMIC-311 (di fase III, placebo-controllato, randomizzato, in doppio cieco). Nello studio 10/67 (15%) pazienti trattati con cabozantinib hanno mostrato miglioramento della *progression free survival* (PFS) indipendentemente dai trattamenti precedenti (lenvatinib e/o sorafenib), che non ha tuttavia raggiunto la significatività statistica.

Eventi avversi: *Treatment Related Adverse Effects* (TRAEs) di grado 3-4 nel 57% dei trattati vs 26% nel gruppo placebo (eritro-disestesia palmo plantare 10%, ipertensione arteriosa 9%, astenia 8%), con necessità di iniziale riduzione della dose nel 56% dei pazienti, successiva ulteriore riduzione nel 22%, sospensione nel 5%.

Selprecatinib

Dosaggio: cps 120 mg x 2/die (< 50 kg), 160 mg x 2 (> 50 kg).

Approvazione FDA: pazienti con età > 12 anni affetti da DTC iodo-refrattario con fusioni del gene *RET* e necessità di terapia sistemica.

Approvazione EMA: adulti affetti da DTC avanzato/metastatico con fusioni del gene *RET*, precedentemente trattati con un MKI approvato (lenvatinib o sorafenib).

Studi clinici: l'approvazione si è basata sullo studio LIBRETTO-001 (multicentrico, in aperto). Il farmaco è stato utilizzato su 27 pazienti con fusioni *RET* (*CCDC186*, *ERC1*, *KTN1*, *RUFY3*) considerati iodo-refrattari (19 precedentemente trattati con lenvatinib, sorafenib e/o doxorubicina). Sulla base dei criteri RECIST, è stata riscontrata risposta completa o parziale nel 79% dei pazienti precedentemente trattati con altra terapia e nel 100% nei pazienti non sottoposti a precedenti trattamenti. La durata della risposta è stata > 6 mesi, rispettivamente nell'87% e nel 75% dei *responder*.

Eventi avversi: i TRAEs sono stati valutati nello studio LIBRETTO su 702 pazienti affetti da tumori solidi. I più comuni sono stati aumento di transaminasi, iperglicemia, leucopenia, ipocalcemia, ipoalbuminemia, secchezza



delle fauci, diarrea, aumento creatininemia, aumento fosfatasi alcalina, ipertensione arteriosa, astenia, edema, piastrinopenia, ipercolesterolemia, eruzione cutanea, iposodiemia, stipsi. I più comuni TRAEs di grado ≥ 3 sono stati ipertensione (18%) e aumento ALT (9%) e AST (8%). Nel 42% si è resa necessaria una sospensione temporanea e nel 2% una sospensione definitiva del farmaco.

Pralsetinib

Dosaggio: 400 mg 1 cps/die a stomaco vuoto.

Approvazione FDA (non EMA): pazienti > 12 anni affetti da DTC iodo refrattario con fusioni del gene *RET* e necessità di terapia sistemica.

Studi clinici: FDA ha approvato il farmaco sulla base dello studio ARROW (multicentrico, in aperto), che comprendeva 9 pazienti con carcinoma papillare iodo-refrattario. Sulla base dei criteri RECIST v1.1, la risposta è stata dell'89%, con durata > 6 mesi in tutti i pazienti.

Eventi avversi: i TRAEs più comuni sono stati stipsi, ipertensione arteriosa, astenia, dolori muscolari e diarrea. Quelli di grado 3-4 più comuni sono stati linfocitopenia, neutropenia, anemia, piastrinopenia, ipocalcemia, iposodiemia, incremento AST, ALT o fosfatasi alcalina. È stata necessaria una riduzione della dose nel 46% dei pazienti, un'interruzione temporanea nel 54% e la sospensione definitiva nel 4%.

Larotrectinib

Dosaggio: adulti 100 mg x 2/die; bambini 100 mg/m² x 2/die (dose massima 100 mg x 2/die).

Approvazione FDA ed EMA: pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi con fusioni *TRK*, localmente avanzati o metastatici.

Studi clinici: l'approvazione si è basata su 3 studi clinici condotti su 55 pazienti con tumori solidi metastatici portatori di fusioni *NTRK*. Successivamente i dati sono stati aggiornati su un totale di 159 pazienti. In un sottogruppo di 24 pazienti con carcinoma tiroideo la risposta è stata del 79%.

Effetti collaterali: i più comuni di grado 3 sono stati aumento ALT (3%), anemia (2%), neutropenia (2%). È stata necessaria una riduzione della dose nell'8% dei pazienti e l'interruzione della terapia nell'1%.

Entrectinib

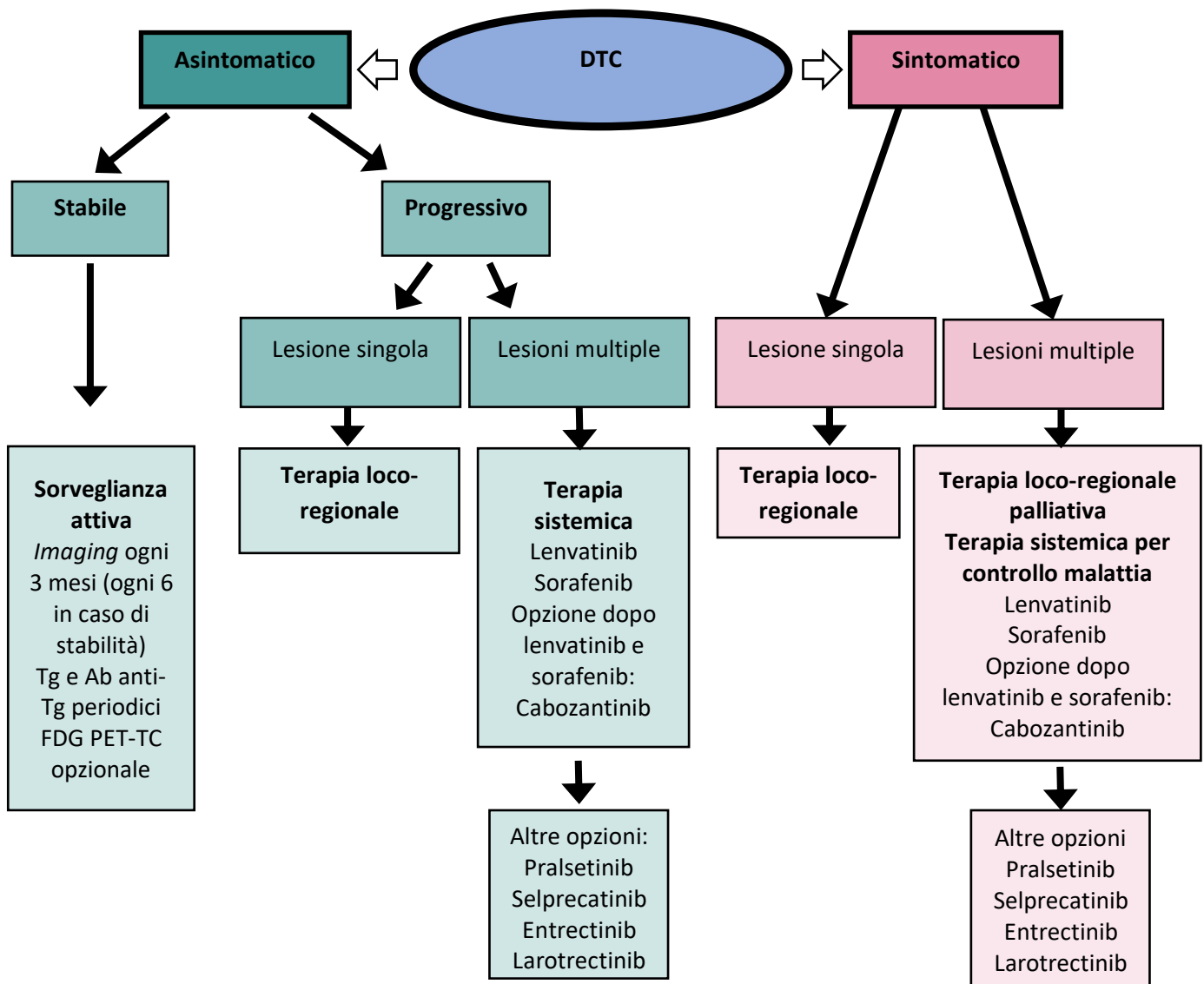
Dosaggio: 600 mg 1 cp/die. Il dosaggio pediatrico è da calcolare sulla superficie corporea.

Approvazione FDA e EMA: adulti e adolescenti > 12 anni affetti da tumori solidi con fusioni *NTRK*.

Studi clinici: l'approvazione si è basata su dati derivanti da 54 pazienti, di cui 7 affetti da DTC metastatico progressivo, in cui si è verificata risposta nel 42.9% dei casi.

Effetti collaterali: i più comuni di grado 3-4 sono stati aumento del peso (10%) e anemia (12%). È stata necessaria una riduzione della dose nel 40% dei pazienti e l'interruzione della terapia nel 4%.

Figura 1. Raccomandazioni per il trattamento del DTC iodo-refrattario, avanzato o metastatico



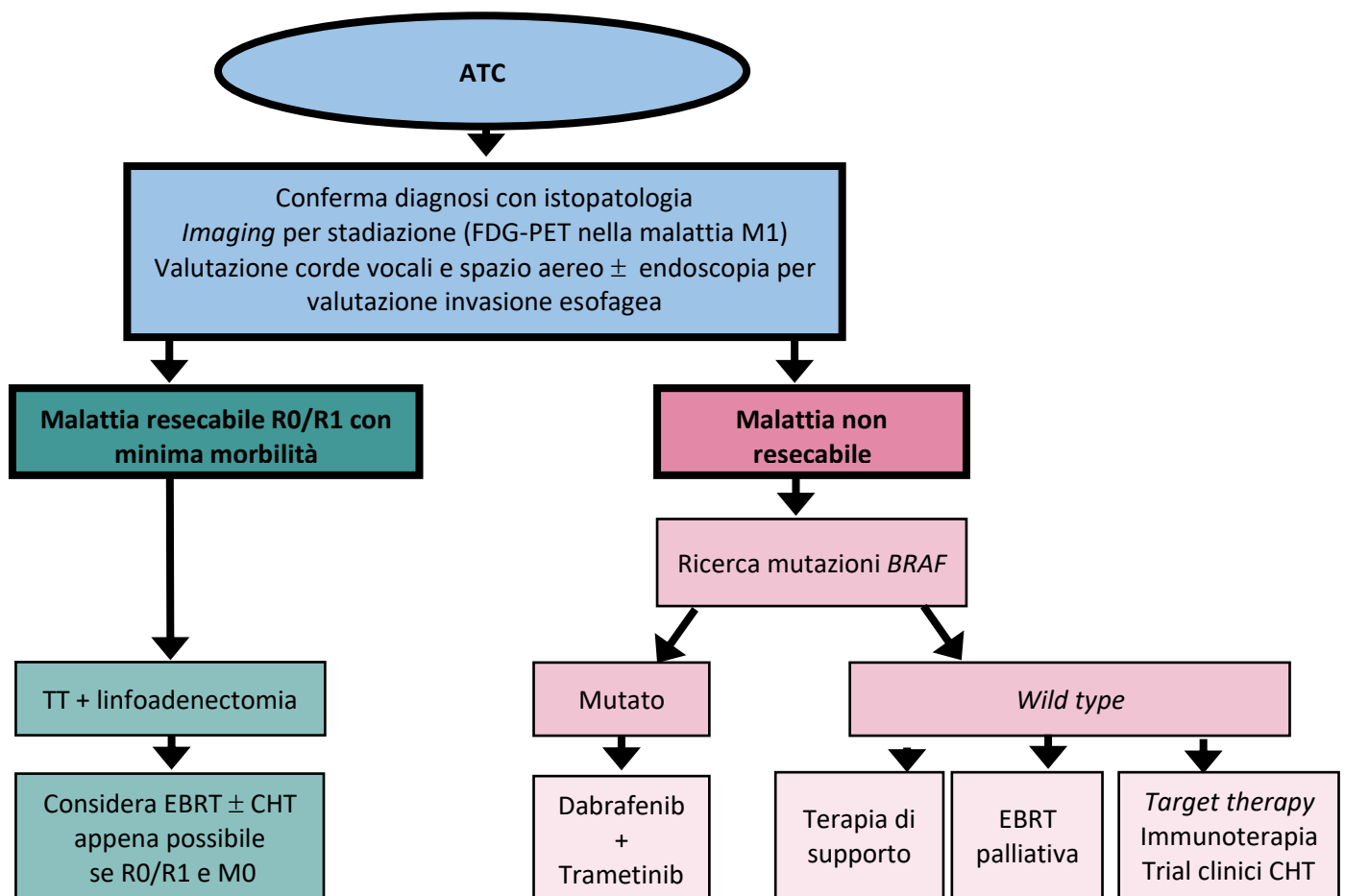
CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE

L'ATC localmente avanzato o metastatico con presenza di mutazioni di *BRAF* può essere trattato con inibitori di *BRAF* (dabrafenib 150 mg x 2/die) associati a inibitori di MEK (trametinib 2 mg/die).

In presenza di altre mutazioni (*RET*, *NTRK*) può essere considerata la terapia con inibitori specifici, come indicato per il DTC.

Se non sono presenti mutazioni *target*, può essere considerata l'immuno-terapia. Lo spartalizumab (400 mg ev ogni 4 settimane) è stato testato su 42 pazienti affetti da ATC: si è verificata risposta nel 19% dei pazienti. I pazienti con biopsia positiva per PD-L1 (*Programmed Death Ligand-1*) hanno mostrato una percentuale di risposta più elevata.

Figura 2. Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con ATC



TT: tiroidectomia totale
EBRT: radioterapia esterna
CHT: chemioterapia

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

I dosaggi terapeutici e i TRAEs sono i medesimi riportati per il DTC.

Selpercatinib

Approvazione FDA: pazienti adulti e adolescenti > 12 anni affetti da MTC avanzato o metastatico con mutazione del gene *RET*.

Approvazione EMA: pazienti adulti e adolescenti > 12 anni affetti da MTC avanzato, precedentemente trattato con cabozantinib e/o vandetanib.

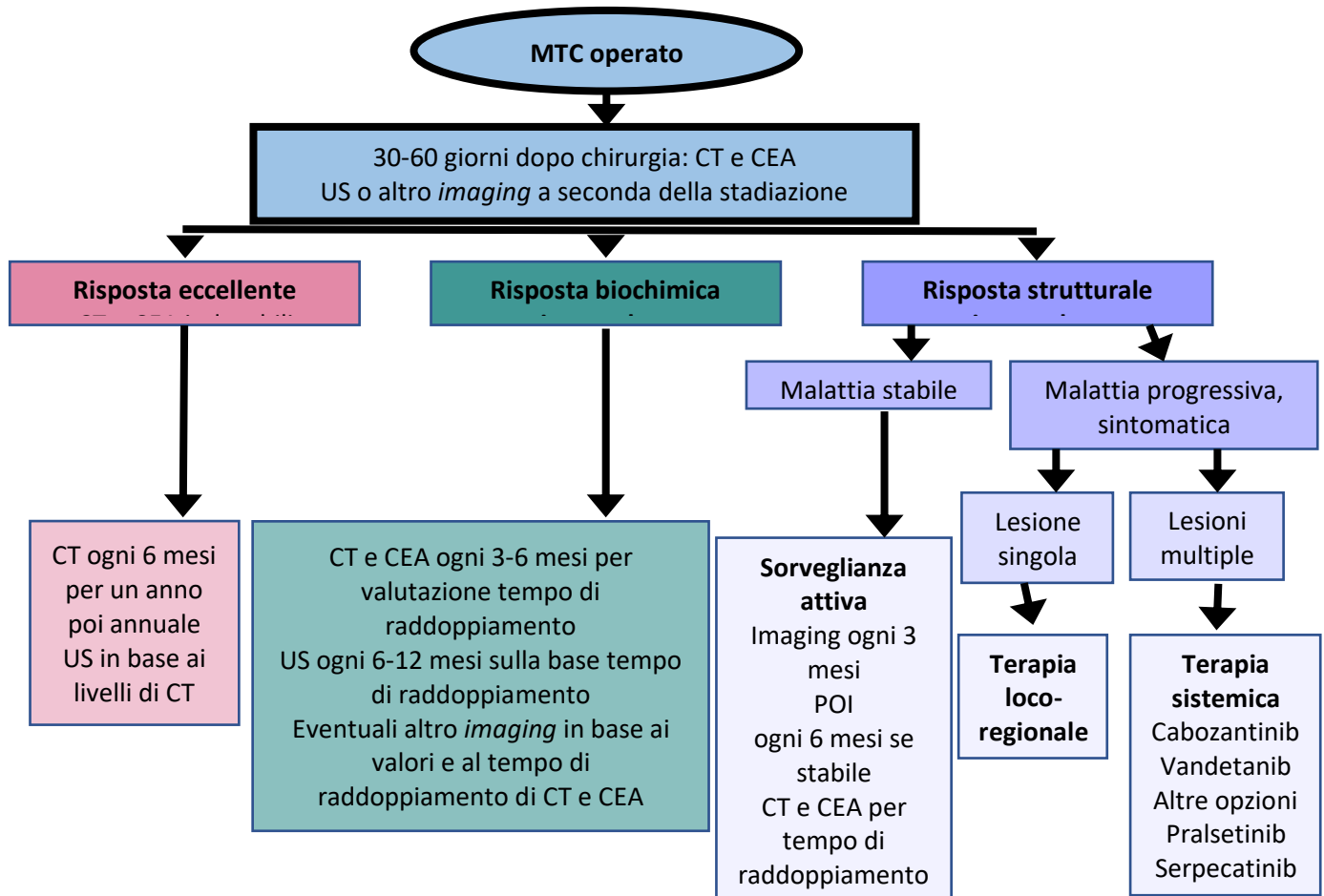
Studi clinici: l'approvazione si è basata sui risultati dello studio LIBRETTO-001. Nello studio erano inclusi 55 pazienti con MTC già trattati in precedenza con cabozantinib e/o vandetanib e 88 pazienti *naïve*. Nei pazienti sottoposti a precedenti trattamenti la risposta è stata del 69% con durata > 6 mesi nel 76% dei *responders*. I rispettivi valori nei *naïve* sono stati 73% e 61%. La risposta al selpercatinib è risultata indipendente dal tipo di mutazione.

Pralsetinib

Approvazione FDA (non EMA): adulti e pazienti con età > 12 anni affetti da MTC avanzato o metastatico con mutazione *RET* e indicazione a terapia sistemica.

Studi clinici: l'approvazione si è basata sullo studio ARROW (multicentrico, in aperto). In pazienti con MTC precedentemente trattati con vandetanib o cabozantinib la risposta è stata del 60% con durata > 6 mesi nel 79% dei *responders*; in quelli non sottoposti a precedenti terapie i rispettivi valori sono stati 71% e 80%.

Figura 3. Raccomandazioni per il trattamento post-operatorio dei pazienti con MTC



CT: calcitonina
CEA: antigene carcino-embrionario
US: ecografia del collo

SEQUENZA DI UTILIZZO DEI FARMACI DISPONIBILI

La sequenza ottimale dei farmaci non può essere attualmente determinata sulla base delle evidenze disponibili e spesso la scelta del farmaco da utilizzare è vincolata alle possibilità prescrittive dei diversi Paesi. Quando è possibile scegliere tra più molecole, è necessario valutare la risposta attesa al trattamento, il profilo di sicurezza del farmaco, le preferenze del paziente.

Per consentire una terapia individualizzata, è necessario il test genetico, preferibilmente NGS.

Nel DTC è possibile considerare lenvatinib e cabozantinib come terapia di seconda linea dopo sorafenib.

Riguardo il MTC, sono in corso due studi multicentrici (randomizzati, in aperto, di fase 3), che confrontano l'efficacia di selprecatinib e pralsetinib con cabozantinib o vandetanib.

BIBLIOGRAFIA

1. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al, ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [2019, 30: 1856-83](#).
2. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al, ESMO Guidelines Committee. ESMO clinical practice guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* [2022, 33: 674-84](#).