

TRATTAMENTO CON SORAFENIB DEL CARCINOMA TIROIDEO IN STADIO AVANZATO REFRATTARIO ALLE TERAPIE CONVENZIONALI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La maggior parte dei carcinomi tiroidei (95%) è rappresentata da neoplasie ben differenziate a sviluppo dall'epitelio follicolare. Molti dei pazienti affetti da questa tipologia di tumore hanno un'eccellente prognosi, in quanto rispondono bene alla terapia convenzionale iniziale (tiroidectomia totale o subtotale, terapia radiometabolica con ¹³¹I, terapia con L-tiroxina a scopo TSH-soppressivo)(1).

Allorchè il tumore tiroideo si de-differenzia, perdendo la capacità di captare il radioiodio (condizione che si verifica nel 25-35% dei pazienti con carcinoma tiroideo metastatico), un'opzione terapeutica tradizionalmente utilizzata è stata la chemioterapia, analogamente a quanto proposto nei pazienti con carcinoma midollare metastatico o con carcinoma anaplastico. L'agente più utilizzato è stato la Doxorubicina, da sola o in combinazione con cisplatino, con tassi di risposta terapeutica variabile (dallo 0 al 22%), risposte che tuttavia risultavano parziali e che duravano per un arco di tempo di pochi mesi (2).

La migliore definizione delle vie biochimiche coinvolte nella carcinogenesi tiroidea ha permesso lo sviluppo di nuove terapie specifiche e mirate, come gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI). Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar®), in particolare, è una molecola che inibisce molteplici chinasi intra-cellulari (es, *BRAF*, mutanti di *BRAF*) e di membrana (es, *KIT*, *VEGR-2* e *3*, *PDGF-R-β*). Finora il suo utilizzo è autorizzato in pazienti affetti da carcinoma renale ed epatico avanzato. A livello sperimentale, invece, sono stati condotti studi clinici di fase I/II/III che ne hanno verificato l'efficacia in pazienti affetti da carcinoma tiroideo metastatico, in progressione, quindi refrattario alle terapie convenzionali. Recentemente, in occasione del *Meeting dell'American Society of Clinical Oncology* di Chicago maggio 2013, sono stati presentati i dati di uno **studio di fase III** condotto su 417 pazienti affetti da **carcinoma tiroideo metastatico e/o in progressione di malattia** (età media 63 anni, 52% donne), in cui veniva utilizzato Sorafenib alla dose giornaliera di 800 mg vs placebo, con possibilità di *cross-over* terapeutico nel caso di progressione di malattia. La **sopravvivenza libera da progressione**, quale *end-point* primario dello studio, valutata ogni 8 settimane secondo criteri RECIST, è risultata di 10.8 mesi per i pazienti in trattamento con Sorafenib vs 5.8 mesi per i pazienti trattati con *placebo*. A un *follow-up* medio di 6 mesi, si osservava **stabilizzazione di malattia** nel 54% vs 34% nei 2 gruppi. Al momento non sono disponibili dati sulla sopravvivenza complessiva.

In questo studio, come nel corso degli altri studi clinici, sono stati evidenziati alcuni eventi avversi correlati al farmaco: il distretto cutaneo viene particolarmente interessato per insorgenza di alopecia, sindrome mano-piede, eruzioni cutanee; segnalati inoltre casi di ipertensione arteriosa, diarrea, astenia e perdita di peso (3-4).

I dati disponibili provenienti da studi di fase III suggeriscono pertanto un **possibile ruolo terapeutico dei TKI nei pazienti con carcinoma tiroideo in progressione, refrattario al trattamento con radioiodio**. Già come monoterapia, Sorafenib, come altre molecole valutate singolarmente, ha documentato la capacità di stabilizzare la malattia in più del 50% dei pazienti trattati. Saranno necessari ulteriori studi per stabilire se l'eventuale combinazione con altre molecole possa ridurre il fenomeno dell'*escape* tumorale e migliorare la sopravvivenza di questi pazienti.

Bibliografia

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* [2006, 154: 787-803](#).
2. Shimaoka K, Schoenfeld DA, De Wys WD, et al. Randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* [1985, 56: 2155-60](#).
3. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* [2011, 11: 349](#).
4. Brose MD, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. The phase III DECISION trial. ASCO 2013: abstract 4.