

## **Raccomandare la “target therapy” ai pazienti con carcinoma tiroideo avanzato: un dovere.**

Furio Pacini e Lucia Brilli.

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Endocrino-Metaboliche, Sezione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università di Siena.

Indirizzo:

Prof. Furio Pacini

Sezione di Endocrinologia

Azienda Ospedaliera-Universitaria Senese

Viale Bracci

53100 Siena

Tel. 0577585406

Fax: 0577586187

pacini8@unisi.it

Il cancro della tiroide rappresenta la più frequente neoplasia del sistema endocrino. La maggior parte dei carcinomi tiroidei origina dall'epitelio follicolare e si distingue in forme differenziate (CDT), carcinoma papillare (CPT) e follicolare (CFT). Entrambe presentano una prognosi generalmente favorevole e costituiscono rispettivamente circa l'80% e il 10% di tutte le neoplasie tiroidee. La forma indifferenziata, rappresentata dal carcinoma anaplastico della tiroide (CAT) è meno frequente (2% circa) rappresenta uno dei tumori umani più aggressivi con una sopravvivenza che raramente supera i 6-12 mesi. Il carcinoma midollare della tiroide (CMT), derivante dalle cellule parafollicolari C, è relativamente raro (5% circa) e presenta una prognosi intermedia tra le forme differenziate e quelle scarsamente differenziate.

La maggior parte dei pazienti con tumore differenziato della tiroide si presentano alla diagnosi con un'estensione limitata di malattia; il trattamento standard è costituito dall'intervento chirurgico seguito, tranne in casi selezionati a basso rischio, dall'ablazione del residuo tiroideo post-chirurgico con  $^{131}\text{I}$  e dalla terapia TSH soppressiva con l-tiroxina. La sopravvivenza a 30 anni in questi casi raggiunge circa il 90%. Le recidive, più frequenti durante i primi 5 anni di follow-up, possono manifestarsi nel 15-20% dei pazienti. Il 5-10% dei pazienti presenta invece metastasi loco-regionali o a distanza già alla diagnosi o nel corso del follow-up.

Le metastasi a distanza si sviluppano principalmente a livello osseo e polmonare; la cura delle metastasi si può ottenere nei due terzi dei pazienti con malattia loco-regionale e in un terzo di quelli con metastasi a distanza. La terapia si basa sulla combinazione della chirurgia e della terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$ , nei pazienti che presentano captazione del radioiodio. In un terzo dei casi i

tumori si sdifferenziano, perdendo la capacità di captare il radioiodio, e hanno una sopravvivenza a 10 anni di circa il 15%. In questi pazienti, come pure in quelli con CMT metastatico e CAT, non esistono ad oggi cure efficaci standardizzate, la chemioterapia o la radioterapia esterna hanno infatti dimostrato scarsa efficacia e il loro utilizzo negli ultimi anni è stato pressoché abbandonato.

Le tappe della carcinogenesi tiroidea sono state ampiamente delucidate negli ultimi anni: alterazioni genetiche di oncogeni facenti parte di vie di trasduzione del segnale sono state associate allo sviluppo sia dei CDT che dei CMT. In particolare, mutazioni attivanti degli oncogeni BRAF e RAS o riarrangiamenti del proto-oncogene RET (RET/PTC), tutti codificanti per proteine che regolano la cascata delle MAPK chinasi, portano ad una attivazione costitutiva della via di trasduzione del segnale e si ritrovano in circa l'80% dei CPT. Nel CFT mutazioni del gene RAS si ritrovano nel 20% circa dei casi, mentre riarrangiamenti di PAX8/PPAR $\gamma$  in circa il 30%. Per quanto riguarda il CMT, mutazioni puntiformi attivanti di RET si ritrovano nel 95% circa delle forme ereditarie e in circa il 50% dei casi sporadici.

Le suddette mutazioni rappresentano bersagli ideali per lo sviluppo di nuove molecole terapeutiche (target therapy) che bloccano direttamente specifiche proteine codificate da proto-oncogeni costitutivamente attivati o da geni che intervengono come fattori di crescita cellulare e/o vascolare. Tali farmaci sono in grado di bloccare o rallentare lo stimolo cronico della crescita e diffusione tumorale. I farmaci ad oggi più studiati in ambito sperimentale sono piccole molecole inibitrici delle tirosin-chinasi (TKIs). Molto spesso questi farmaci presentano multipli targets, agendo pertanto su più fronti sia bloccando tappe della carcinogenesi della cellula tumorale sia bloccando la crescita vascolare.

Nell'ambito del tumore tiroideo i primi studi sperimentali sono iniziati a partire dal 2005 e da allora si sono succeduti vari trials, principalmente rivolti a pazienti con l'istotipo differenziato o con il carcinoma midollare della tiroide refrattari alla terapia convenzionale. Tutti i protocolli sperimentali hanno valutato la risposta del farmaco tramite le modificazioni dimensionali delle lesioni metastatiche (quelle considerate come target), valutate secondo criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), in base ai quali una risposta parziale è definita come una riduzione >30% delle lesioni target, una progressione di malattia un aumento del 20% e una stabilità uno stato intermedio tra le due condizioni.

Secondo tali criteri, questi farmaci hanno determinato una risposta parziale tra il 2-35% e il 14-49% in pazienti con CMT e CDT, rispettivamente (1,2). Una stabilità di malattia è stata osservata nel 27-81% dei CMT e nel 34-68% dei CDT. Complessivamente, i farmaci sono abbastanza ben tollerati e l'adesione dei pazienti agli schemi terapeutici è eccellente, anche perché somministrati per via orale. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia presentato almeno uno tra gli effetti avversi "comuni", questi risultano di solito di grado lieve-moderato e non richiedono un'interruzione definitiva della terapia. Considerando i vari studi disponibili in letteratura, si calcola che ad oggi

sono stati trattati quasi mille pazienti, con risultati promettenti. Su questa base, recenti linee guida della European Thyroid Association (3) e della American Thyroid Association (4,5) raccomandano che i pazienti con carcinoma tiroideo refrattario vengano tempestivamente indirizzati a centri di riferimento partecipanti a studi di fase II o III con inibitori delle tirosin-chinasi, per verificare la possibilità di arruolamento.

In Italia sono attivi attualmente (in fase di arruolamento) due protocolli sperimentali, uno per il trattamento dei carcinomi differenziati e uno dei carcinomi midollari della tiroide. I centri coinvolti in questi studi sono elencati nella tabella 1.

#### Referenze.

1. Pacini F, Brilli L, Marchisotta S. Targeted therapy in radioiodine refractory thyroid cancer. . 53:520, 2009.
2. Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol.* 80:592-601, 2010.
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, 154:1-18, 2006.
4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19:1167-214, 2009.
5. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 19:565-612, 2009