



# Dabrafenib e trametinib in pazienti con carcinoma anaplastico con mutazione BRAF V600E: *update* dei risultati dello studio basket di fase II ROAR

Maria Grazia Castagna<sup>1</sup>

Accettato: 31 gennaio 2022 / Pubblicato online: 26 maggio 2022  
© The Author(s) 2022

Commento a

**Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study.**

**V. Subbiah, R.J. Kreitman, Z.A. Wainberg, J.Y. Cho, J.H. Schellens, J.C. Soria, P.Y. Wen, C.C. Zielinski, M.E. Cabanillas, A. Boran, I. Palanichamy, P. Burgess, T. Romero Salas, B. Keam.**

**Ann Oncol (2022) 33(4):406–415**

Il carcinoma anaplastico della tiroide (ATC) è un tumore molto raro che rappresenta circa il 2% di tutti i tumori tiroidei. L'incidenza è maggiore nell'età avanzata con picco nella sesta-settima decade [1]. La prognosi è infausta, con sopravvivenza di alcuni mesi dopo la diagnosi e un tasso medio di sopravvivenza a un anno di circa il 20% [1]. Gli approcci terapeutici standard utilizzati nei tumori tiroidei quali la tiroidectomia e la radioterapia sono meno efficaci nell'ATC a causa dell'importante coinvolgimento locoregionale e a distanza della malattia, frequentemente già presente alla diagnosi. Dato, quindi, lo stadio avanzato di molti ATC alla diagnosi, è indicata la terapia sistemica [2]. I tassi di risposta con la maggior parte delle terapie sistemiche quali la chemioterapia e gli inibitori della multichinasi, sono molto bassi e stimati essere di circa il 15% [1]. Ad oggi, l'unica opzione di terapia sistemica raccomandata dalle linee guida per il trattamento dell'ATC avanzato rimane la combinazione dell'inibitore di BRAF, dabrafenib e dell'inibitore di MEK trametinib, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense e da più di 15 altre autorità di regolamentazione in tutto il mondo dal 2018 per il trattamento di localmente ATC avanzato o metastatico con muta-

zione BRAF V600E [3]. L'approvazione di dabrafenib più trametinib per l'ATC si basava sui risultati dello studio basket di fase II, in aperto, condotto in pazienti con tumori rari mutanti BRAF V600E, in cui sono stati valutati 15 pazienti con ATC [4].

Il lavoro di Subbiah e collaboratori [5] riporta un'analisi aggiornata di questo studio, descrivendo in modo completo l'efficacia e la sicurezza di dabrafenib più trametinib in una coorte di 36 pazienti con ATC non resecabile o metastatico. Il follow-up mediano dei pazienti era di 11,1 mesi (range: 0,9–76,6 mesi). La risposta complessiva (ORR) valutata dallo sperimentatore era del 56% (intervallo di confidenza al 95%: 38,1–72,1%), di cui 3 risposte complete; il tasso di durata della risposta (DOR) a 12 mesi era del 50%. La sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) e la sopravvivenza (OS) mediane erano rispettivamente di 6,7 e 14,5 mesi. La PFS e OS a 12 mesi erano 43,2 e 51,7% e il tasso di OS a 24 mesi era del 31,5%.

Questi risultati aggiornati confermano il sostanziale beneficio clinico e una tossicità gestibile di dabrafenib più trametinib in BRAF V600E-mutante ATC. L'impiego combinato di dabrafenib e trametinib ha notevolmente migliorato la sopravvivenza a lungo termine e rappresenta una valida opzione terapeutica per il carcinoma anaplastico della tiroide.

## Commento

Il carcinoma anaplastico della tiroide rappresenta ancora oggi un'importante sfida per il clinico data la presenza alla diagnosi di un massivo interessamento delle strutture del collo che non permette, nella maggior parte dei casi, un trattamento chirurgico risolutivo. I risultati di questo studio evidenziano come la combinazione di dabrafenib più trametinib abbia un'attività clinica significativa in paziente con ATC localmente avanzato o metastatico e mutazione di BRAF V600E,

✉ M.G. Castagna  
mariagrazia.castagna@unisi.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Siena, Italia

fornendo quindi a una larga percentuale di pazienti con ATC, un'opzione terapeutica in grado di garantire un buon controllo della malattia. Nonostante i risultati incoraggianti di questo studio è importante sottolineare che questo tipo di mutazione si osserva in circa il 50% di pazienti affetti da ATC per cui, ancora oggi, un significativo numero di pazienti con carcinoma anaplastico della tiroide non dispone di una terapia efficace.

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Siena within the CRUI-CARE Agreement.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Saini S, Tulla K, Maker AV et al (2018) Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Mol Cancer* 17:154
2. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C (2019) Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr Rev* 40:1573–1604
3. Bible KC, Kebebew E, Brierley J et al (2021) 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 31:337–386
4. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al (2018) Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 36:7–13
5. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al (2022) Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 33(4):406–415

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.