



Cabozantinib per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide

Rosa Maria Paragliola¹ · Andrea Corsello¹

Accettato: 21 febbraio 2022 / Pubblicato online: 8 agosto 2022
© The Author(s) 2022

Introduzione

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) costituisce il 2–4% di tutte le neoplasie tiroidee [1], ma è responsabile di circa il 15% dei decessi per tumore della tiroide. Nel 25% dei pazienti con MTC la neoplasia si presenta nell'ambito di una sindrome familiare (MEN2 o carcinoma midollare familiare) e, in questi casi, la presenza di mutazione a carico del proto-oncogene RET rappresenta l'evento cruciale nella genesi di questo tumore [2]. Il decorso clinico del MTC è estremamente variabile e la chirurgia rappresenta l'unico trattamento "curativo". Tuttavia, per i pazienti con malattia metastatica e in progressione è opportuno considerare una terapia sistemica. L'approccio attualmente più utilizzato si basa sull'impiego degli inibitori tirosin-kinasici (TKI), che sono in grado di stabilizzare la malattia metastatica e rallentare la progressione, pur essendo molto rara la possibilità di risposta completa. Peraltro, alla luce della significativa tossicità dei TKI, è importante considerarne l'uso in presenza di un ragionevole rapporto costo/beneficio, limitandolo ai pazienti con significativo aumento del rischio di morbilità e mortalità legato alla malattia in progressione.

Cabozantinib

Cabozantinib (XL184) è un TKI con azione inibitoria verso diversi recettori tirosin-kinasici coinvolti nei più importanti meccanismi di tumorigenesi e angiogenesi (VEGF-R1 e 2, RET, c-MET, GAS6, KIT e FLT3). L'azione inibitoria su c-MET è ritenuta avere un effetto benefico sinergico nel trattamento del MTC. La dose iniziale raccomandata è di 140 mg al giorno ma la posologia può essere ridotta in caso di scarsa

tollerabilità. I dati preliminari dello studio EXAMINER, finalizzato a confrontare l'efficacia dei due differenti dosaggi del farmaco (60 mg vs 140 mg), dimostrano che entrambe le dosi presentano attività nel MTC [3]. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco, dopo l'assunzione per via orale, si raggiunge da 2 a 5 ore e l'emivita plasmatica è di circa 120 ore. Cabozantinib è un substrato del CYP3A4: pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci con azione inibitoria su CYP3A4 (ritonavir, itraconazolo, claritromicina, succo di pompelmo) può determinare una riduzione della clearance del farmaco, aumentandone le concentrazioni plasmatiche, mentre l'uso di induttori del CYP3A4 (fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale), ne incrementa la clearance, causando una riduzione dell'esposizione plasmatica.

Cabozantinib nel carcinoma midollare della tiroide

L'utilizzo di inibitori multikinasi (vandetanib e cabozantinib) nella gestione del MTC è raccomandato dalle linee guida ATA con malattia sintomatica o in progressione, valutata in accordo ai criteri RECIST [4]. L'uso di cabozantinib nel trattamento del MTC è stato approvato in Unione Europea nel 2014, grazie ai risultati degli studi clinici di fase I e III. Lo studio di fase I, condotto su 85 pazienti con tumori solidi avanzati, tra cui 37 MTC, ha documentato una riduzione nella massa tumorale di almeno il 30% in 17 pazienti con MTC, con stabilizzazione di malattia per almeno 6 mesi in 15 casi. La risposta è stata ottenuta indipendentemente dalla presenza di mutazioni di RET [5].

Nello studio di fase III (EXAM, cabozantinib vs placebo), condotto su 330 pazienti con MTC localmente avanzato o metastatico in progressione, l'utilizzo del cabozantinib ha determinato un aumento significativo della *progression free survival* (PFS) (11,2 mesi in corso di cabozantinib vs 4 mesi con placebo). Tuttavia, non è stato documentato un miglioramento significativo in termini di *overall survival* (OS), se non nel sottogruppo di pazienti con mutazione RET M918T [6]. Il follow-up a lungo termine dei pazienti arruolati nel

Proposto da C. Simeoli.

✉ R.M. Paragliola
rosamariaparagliola@gmail.com

¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Divisione di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico "A. Gemelli", IRCCS, Roma, Italia

suddetto studio, ha documentato, a 42 mesi, un incremento della OS di 5,5 mesi, ma anche in questo caso senza significatività statistica [7]. Ulteriori analisi hanno confermato una maggiore efficacia del cabozantinib, in termini di *objective response rate*, in pazienti con mutazione di RET (M918T) e di RAS [8]. I più comuni effetti avversi, documentabili in oltre il 25% dei pazienti, includono diarrea, stomatite, eritrodismestesia palmo-plantare, ipertensione e dolore addominale, nella maggior parte dei casi di grado < 3 (secondo CTCAE) [9] e gestibili mediante riduzione della posologia del farmaco e/o terapie di supporto. Inoltre, seppure meno frequenti, vanno considerate la possibilità di formazione di fistole e l'osteonecrosi della mandibola. Effetti avversi di grado 3 o 4 sono stati osservati nel 69% dei pazienti nel gruppo cabozantinib e nel 33% dei pazienti nel gruppo placebo. Tra questi i più frequenti erano la diarrea e l'eritrodismestesia palmo-plantare. In generale, gli effetti avversi hanno portato, nel gruppo cabozantinib e in quello placebo, a una riduzione della dose nel 79 e 9%, rispettivamente, a una sospensione transitoria nel 65 e 17%, rispettivamente, e a un'interruzione definitiva del trattamento nel 16 e 8%, rispettivamente [6].

Lo studio di fase III condotto su cabozantinib ha arruolato solo pazienti con evidenza radiologica di progressione di malattia, a differenza di quello condotto con vandetanib (in cui la progressione non era un requisito per l'arruolamento); pertanto, risulta difficile comparare i risultati dei due trial in termini di efficacia e controllo di malattia [10]. Lo stesso studio ha invece dimostrato l'efficacia di cabozantinib come seconda linea di trattamento, dopo progressione avvenuta in corso di terapia con altro TKI (incluso vandetanib).

Conclusioni

L'utilizzo dei TKI nel MTC si è dimostrato efficace nel prolungare la PFS nei pazienti in progressione di malattia, ma molti importanti punti sono ancora da chiarire. In merito alla scelta del farmaco, tra gli inibitori multichinasi, mancano trial clinici che abbiano comparato l'efficacia "cabozantinib vs vandetanib". Inoltre, la possibilità che la malattia sviluppi resistenza al farmaco e che la tossicità ne limiti l'uso, rappresentano significative problematiche nella pratica clinica. Sarà interessante valutare se l'utilizzo di inibitori selettivi di RET, come selpercatinib (che secondo determina AIFA 30/04/2021 è indicato in monoterapia per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a dodici anni con MTC avanzato con mutazione di RET, dopo precedente trattamento con cabozantinib e/o vandetanib) [11] e pralsetinib (quest'ultimo recentemente approvato dalla FDA per il trattamento di carcinomi tiroidei con documentata alterazione del RET), che hanno dimostrato un migliore profilo in termini di tossicità, apporterà un contributo tangibile nella gestione clinica dei pazienti affetti da MTC in progressione.

Funding Note Open access funding provided by Università Cattolica del Sacro Cuore within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Rosa Maria Paragliola e Andrea Corsetto dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

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. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F et al (2021) Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(4):225–234
2. Moura MM, Cabrera RA, Esteves S et al (2021) Correlation of molecular data with histopathological and clinical features in a series of 66 patients with medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 44(9):1837–1846
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896479>. Accessed on 30 January 2022
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25(6):567–610
5. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW et al (2011) Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 29(19):2660–2666
6. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al (2013) Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31(29):3639–3646
7. Schlumberger M, Elisei R, Muller S et al (2017) Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28(11):2813–2819
8. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al (2016) Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122(24):3856–3864
9. Services USDOHAH (2010) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf. Accessed on 30 January 2022

10. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al (2021) Real-world efficacy and safety of cabozantinib and vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Thyroid* 31(3):459–469
11. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1499479/DETERMINA_68-2021_RETSEVMO.pdf. Accessed on 30 January 2022

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