

Aggressive thyroid cancer: targeted therapy with sorafenib

Il carcinoma della tiroide: terapia a target molecolare con sorafenib.

Alda Corrado¹ · Silvia Martina Ferrari¹ · Ugo Politti¹ · Valeria Mazzi¹ · Mario Miccoli² · Gabriele Materazzi³ · Alessandro Antonelli¹ · Salvatore Ulisse⁴ · Poupak Fallahi¹ · Paolo Miccoli³

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Via Savi, 10, I-56126, Pisa, Italia;

² Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia Università di Pisa, Via Savi, 10, I-56126, Pisa, Italia;

³ Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa, Via Savi, 10, I-56126, Pisa, Italia;

⁴ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università 'La Sapienza' – Roma, Viale Regina Elena, 324, I-00161, Roma, Italia.

Il lavoro non è stato presentato a Congressi sia Nazionali che Internazionali.

Gli Autori dichiarano di non avere ricevuto alcun tipo di finanziamento.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di alcun tipo.

Autore di contatto:

Alessandro Antonelli, Prof
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Pisa,
Via Savi, 10, I-56126, Pisa, Italia
Tel: +39-050-992318; Fax: +39-050-553235;
e-mail: alessandro.antonelli@med.unipi.it

Abstract

Sorafenib (Nexavar), is a multikinase inhibitor, which has demonstrated both anti-proliferative and anti-angiogenic properties *in vitro* and *in vivo*, inhibiting the activity of targets present in the tumoral cells [c-RAF (proto-oncogene serine/threonine-protein kinase), BRAF, (V600E)BRAF, c-KIT, and FMS-like tyrosine kinase 3] and in tumor vessels [c-RAF, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2, VEGFR-3, and platelet-derived growth factor receptor β]. Sorafenib was initially approved for the treatment of hepatocellular carcinoma and advanced renal cell carcinoma. Experimental studies have demonstrated that sorafenib has both anti-proliferative and anti-angiogenic properties *in vitro* and *in vivo*, against thyroid cancer cells. Furthermore, several completed (or ongoing) studies have evaluated the long-term efficacy and tolerability of sorafenib in patients with papillary, follicular and medullary aggressive thyroid cancer. The results of the different studies showed good clinical responses and stabilization of the disease and suggested that sorafenib is a promising therapeutic option in patients with advanced thyroid cancer that is not responsive to traditional therapeutic strategies (such as radioiodine). Currently, USA Food and Drug Administration has approved the use of sorafenib for metastatic differentiated thyroid cancer.

Riassunto

Il sorafenib (Nexavar), è un inibitore di molteplici chinasi, che ha mostrato proprietà anti-proliferative e anti-angiogenetiche, *in vitro* ed *in vivo*, inibendo l'attività dei targets presenti nelle cellule tumorali [c-RAF (proto-oncogene serine/threonine-protein kinase), BRAF, (V600E)BRAF, c-KIT, and FMS-like tyrosine kinase 3] e a livello vascolare [c-RAF, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2, VEGFR-3, and platelet-derived growth factor receptor β]. Il sorafenib è stato approvato inizialmente per il trattamento dell'epatocarcinoma e del carcinoma a cellule renali in fase avanzata. Diversi studi sia *in vitro* che *in vivo*, hanno mostrato che il sorafenib ha un'attività sia anti-proliferativa che anti-angiogenetica, esercitando un effetto anti-neoplastico nelle cellule tumorali tiroidee.

Inoltre, diversi studi completati (o in fase di completamento) hanno valutato l'efficacia a lungo termine e la tollerabilità del sorafenib nei pazienti con carcinomi tiroidei aggressivi papillari, follicolari e midollari. I risultati dei differenti studi mostrano una buona risposta clinica e la stabilizzazione della malattia e suggeriscono che il sorafenib è un'opzione terapeutica promettente nei pazienti con carcinoma tiroideo avanzato, non responsivo alle tradizionali strategie terapeutiche (come ad esempio radioiodio). La USA Food and Drug Administration ha recentemente approvato l'uso del sorafenib per il trattamento del carcinoma tiroideo differenziato metastatico.

Keywords: sorafenib, Nexavar, carcinoma, thyroid, tyrosine kinase.

Parole chiave: sorafenib, Nexavar, carcinoma, tiroide, tirosin-chinasi.

Introduzione

Il carcinoma della tiroide, di cui in particolare il carcinoma tiroideo differenziato (DTC) rappresenta il sottotipo istologico più comune, è la neoplasia maligna più frequente nel campo endocrinologico, e rappresenta la 7^a più comune causa di nuove neoplasie maligne nelle donne negli USA (25480 casi nel 2007), mentre costituisce solo la 14^a dei nuovi casi negli uomini (8070 casi nel 2007)¹. La percentuale dei decessi per anno, relativa al numero dei nuovi casi, è diminuita dal 15 al 5%¹, mentre negli ultimi 40 anni l'incidenza del cancro della tiroide è aumentata, ed in particolare quella del DTC ².

Tra i fattori di rischio del carcinoma tiroideo, un ruolo determinante è svolto dalle radiazioni ionizzanti. Particolare attenzione va rivolta ad una storia di precedenti irradiazioni in età infantile o adolescenziale, infatti in circa il 2-4% di questi soggetti è possibile trovare un DTC, prevalentemente papillare^{3,4}.

L'esposizione alle radiazioni secondarie ad esplosioni nucleari o ad incidenti nucleari è anch'essa un fattore di rischio per il carcinoma della tiroide⁵.

Dopo l'incidente alla centrale nucleare di Chernobyl (1986) nelle regioni della Bielorussia e dell'Ucraina maggiormente esposte al fall-out nucleare, si è registrato un significativo aumento del cancro della tiroide infantile, e anche nei giovani adulti. Ciò si è verificato soprattutto nella regione di Gomel (Bielorussia), maggiormente esposta alla ricaduta radioattiva, dove l'incidenza del carcinoma della tiroide infantile è notevolmente aumentata negli anni 90-95. Quasi tutti i bambini con carcinoma della tiroide secondario all'incidente di Chernobyl, sono nati prima dell'incidente stesso; ciò sembra indicare l'importanza dell'esposizione agli isotopi a breve emivita nella patogenesi del carcinoma tiroideo e soprattutto agli isotopi instabili dello iodio⁶.

Il periodo che intercorre tra la comparsa del cancro tiroideo e l'esposizione alle radiazioni può variare da 10 ad oltre 30 anni. L'esposizione a basse dosi di radiazioni può predisporre all'insorgenza di noduli e carcinoma a livello tiroideo⁷⁻⁹.

Tra i fattori di rischio, la carenza iodica sembra essere associata ad una maggiore frequenza del carcinoma follicolare della tiroide (FTC), rispetto all'istotipo papillare (PTC), mentre dopo l'introduzione della profilassi iodica, si è osservato un aumento relativo dell'istotipo papillare^{10,11}.

La tiroidite di Hashimoto sembra rappresentare un fattore di rischio importante per i linfomi della tiroide, e per i PTCs¹²⁻¹⁵.

L'intervento di elezione nel PTC e FTC è la tiroidectomia totale¹⁶.

La terapia ablativa dei residui tiroidei con ¹³¹I è indicata nella maggior parte dei casi¹⁷.

Dopo l'intervento chirurgico, i pazienti affetti da PTC e FTC vengono monitorati sia mediante il dosaggio della tireoglobulina (Tg), basale e dopo stimolazione con ormone tireostimolante (TSH), sia con l'ecografia del collo^{6,18,19}.

La TAC e la PET risultano molto utili nella diagnosi delle metastasi a distanza²⁰.

Il miglioramento nella sopravvivenza ha portato ad un aumento della morbidità correlata al cancro e ad un più alto numero di patologie in fase avanzata che sono meno responsive alle tradizionali modalità terapeutiche (cioè, la combinazione della chirurgia, dell'ablazione con radioiodio e della terapia TSH-soppressiva). Nel 5% dei casi, durante la progressione tumorale, si verifica una dedifferenziazione cellulare, caratterizzata da una crescita più aggressiva, dalla diffusione metastatica e dalla perdita della capacità di captare lo iodio. Inoltre, la radioterapia e la chemioterapia convenzionale sono poco efficaci nel trattamento del carcinoma dedifferenziato della tiroide (DePTC)²¹. L'unica terapia sistemica approvata

nella maggior parte dei paesi è la doxorubicina, che tradizionalmente rappresenta un'opzione limitata poiché risposte complete e parziali sono rare e il profilo tossicologico è sfavorevole. Pertanto, la gestione dei DePTC richiede nuove opzioni terapeutiche.

Vie molecolari coinvolte nello sviluppo del carcinoma tiroideo

Diverse vie molecolari sono coinvolte nello sviluppo del carcinoma tiroideo (**Figura 1**). Nel PTC, riarrangiamenti RET/PTC sono riscontrati nel 30-40% dei casi, mutazioni a carico di RAS in circa il 10%, e mutazioni coinvolgenti BRAF approssimativamente nel 40-50%, senza sovrapposizione tra queste mutazioni. Una maggiore prevalenza della mutazione BRAF (fino al 70%) è stata invece osservata nel DePTC^{22,23}.

Nel FTC, si constata la presenza di mutazioni di RAS nel 40-50% dei tumori²⁴, mentre il riarrangiamento PAX8-PPAR γ si verifica nel 35% dei carcinomi follicolari convenzionali. L'alterazione del proto-oncogene RET gioca un ruolo causale nelle forme familiari di carcinomi midollari della tiroide (MTC) ed è anche stata trovata nelle forme sporadiche della malattia.

L'individuazione delle vie molecolari coinvolte nella patogenesi del carcinoma tiroideo ha permesso lo sviluppo di nuovi farmaci terapeutici che sono in grado di bloccare le chinasi oncogeniche (^{V600E}BRAF, RET/PTC) o chinasi di segnalazione [vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)] coinvolte nella crescita e nella proliferazione cellulare²⁵.

RET

Il gene *RET* è localizzato sul cromosoma 10q11.2 e codifica per un recettore transmembrana²⁶.

Dal naturale splicing alternativo del gene *RET* originano tre differenti isoforme della proteina RET: RET51, RET43, e RET9 contenenti rispettivamente 51, 43, e 9 amminoacidi nella loro porzione C-terminale. I ruoli biologici delle isoforme RET51 e RET9 sono i più studiati *in vivo*, oltre ad essere le isoforme più comuni²⁷.

RET è il recettore per i ligandi o molecole di segnale extracellulare appartenenti alla famiglia dei fattori neutropici delle cellule gliali²⁷.

L'attivazione del RET innesca il processo di auto-fosforilazione dei residui tirosinici che fungono da substrato per proteine coinvolte nelle vie di trasduzione del segnale [es. mitogen activated protein kinase (MAPK), fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3K), etc.], importanti nella regolazione dei processi di crescita cellulare.

Nel PTC, RET può essere attivato da un riarrangiamento cromosomico noto come RET/PTC²⁸. Nel RET/PTC, la porzione 3' del gene *RET* è fusa alla porzione 5' di vari geni non correlati. Ad oggi, sono stati riportati almeno 13 diversi tipi di RET/PTC, tutti formati dalla fusione di RET con diversi partner²⁷, i più comuni dei quali sono RET/PTC1 e RET/PTC3, rappresentanti la maggioranza dei riarrangiamenti riscontrati nei PTC. RET/PTC è tumorigenico nelle cellule follicolari della tiroide, esso trasforma i tireociti in coltura e determina l'insorgenza di carcinoma tiroideo in topi transgenici²⁷.

Pazienti affetti da carcinoma papillare aventi i riarrangiamenti RET/PTC tipicamente presentano un'età d'insorgenza più bassa e un'aumentata tendenza alla formazione di metastasi linfonodali. Una migliore prognosi è stata riscontrata nei pazienti aventi il riarrangiamento RET/PTC1²⁸.

Le isoforme di RET/PTC sono state correlate agli istotipi tumorali insorti a seguito dell'esposizione a radiazioni, in particolare RET/PTC1 si associa a tumori con istologia classica, mentre il RET/PTC3 è più frequente nella variante solida²⁹.

MTC si origina dalle cellule neuroendocrine presenti a livello tiroideo e rappresenta circa il 5% di tutte le neoplasie maligne tiroidee³⁰. MTC è solitamente un tumore a lenta velocità di crescita, ed i pazienti con malattia metastatica hanno una probabilità di sopravvivenza a 10 anni del 40-50%³¹. La maggior parte dei MTC sono sporadici e si presentano già metastatizzati al momento della diagnosi; approssimativamente il 20% dei casi di MTC si trova come componente delle neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (MEN2). Per questo istotipo tumorale, la chirurgia rimane l'unica modalità terapeutica disponibile³². Inoltre, non sono disponibili opzioni terapeutiche efficaci per la malattia metastatica, poiché il tumore non risponde alla radioterapia esterna, alla terapia con radionuclidi, o alla chemioterapia.

Mutazioni puntiformi attivanti RET possono determinare l'insorgenza della sindrome tumorale ereditaria nota come MEN2³³. Sono stati caratterizzati tre sottotipi sulla base della presentazione clinica: MEN2A, MEN2B, ed il carcinoma midollare familiare della tiroide³⁴. E' stato riscontrato un alto grado di correlazione tra la posizione della mutazione puntiforme ed il fenotipo della malattia.

Mutazioni attivanti il recettore tirosin-chinasico RET sono state riportate in quasi tutti i casi ereditari di MTC e nel 30-50% dei casi di neoplasia sporadica³⁴. Per questo motivo, RET è divenuto un importante target terapeutico per il MTC.

BRAF

Le mutazioni a carico di BRAF si riscontrano prevalentemente nella variante classica del PTC e nella variante a cellule alte³⁵. In molti studi, la presenza della mutazione BRAF è stata correlata ad una maggiore aggressività tumorale come l'estensione extratiroidea, uno stadio di malattia più avanzato al momento della diagnosi, metastasi linfonodali e metastasi a distanza³⁶. Le mutazioni BRAF sono inoltre associate ad una riduzione della capacità di captare il radioiodio da parte dei tumori con conseguente fallimento del trattamento delle

recidive, che può essere dovuto ad una disregolazione della funzione del co-trasportatore Na^+/I^- ³⁶.

RAS

Nei PTC, le mutazioni coinvolgenti RAS si hanno in circa il 10% dei tumori, e quasi sempre si associano alla variante istologica follicolare²⁸. Alcuni studi hanno riportato un'associazione tra le mutazioni RAS ed un comportamento più aggressivo del PTC, e una maggior frequenza di metastasi a distanza³⁷.

Nel FTC, si constata la presenza di mutazioni di RAS nel 40-50% dei tumori²⁴.

Riarrangiamento PAX8-PPAR γ

Il riarrangiamento PAX8-PPAR γ si verifica nel 35% dei carcinomi follicolari convenzionali, con una minor prevalenza nei carcinomi a cellule di Hurtle³⁸. I tumori presentanti il riarrangiamento PAX8-PPAR γ generalmente insorgono in età giovanile, sono di dimensioni inferiori, ma si associano ad un più frequente coinvolgimento vascolare.

Inibitori delle tirosin-chinasi (TKI)

Gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) sono piccole molecole organiche che bloccano le vie oncogeniche dipendenti dalle tirosin-chinasi, andandosi a legare nei siti catalizzatori delle unità recettoriali, ostacolando il legame dell'ATP³⁹. L'occupazione di questo sito inibisce l'auto-fosforilazione e l'attivazione della tirosin-chinasi e previene l'ulteriore attivazione delle vie di segnalazione intracellulari. I TKI possono essere specifici per una o diverse tirosin-chinasi omologhe. Pertanto, un singolo TKI può agire a livello di diverse tirosin-chinasi⁴⁰. Diverse piccole molecole TKI dirette contro la chinasi RET sono state testate *in vitro*, ed in

studi pre-clinici e clinici. ZD6474, noto anche come vandetanib, un TKI di basso peso molecolare attivo per via orale, è un potente inibitore del VEGFR-2 e blocca efficacemente la tirosin-chinasi RET⁴¹. È stata dimostrata la capacità di ZD6474 di bloccare, *in vitro*, la fosforilazione e le vie di segnalazione legate a RET/PTC e a RET, le mutazioni più comuni nelle MEN2A e MEN2B, di arrestare la crescita tumorale in cellule umane di PTC presentanti RET/PTC1, e di ostacolare la crescita tumorale in topi nudi dopo l'inoculazione di fibroblasti RET/PTC3 trasformati o di MTC positivo per la mutazione a carico di RET⁴².

Varie classi di piccoli TKI hanno mostrato la capacità di inibire l'attività di RET in studi pre-clinici, compresi gli inibitori delle pirazolopirimidine PP1 e PP2, il derivato del 2-indolinone RPI-1, e i derivati dell'indolocarbazolo CEP-701 e -751⁴³⁻⁴⁵. PP1 e PP2 sono stati testati in studi pre-clinici ed è stata riscontrata l'efficacia a concentrazioni terapeutiche nel bloccare, *in vivo*, la via di segnalazione legata a RET/PTC e nell'abolire gli effetti tumorigenici nelle cavie.

Un inibitore multi-chinasi SU12248 (sunitinib) si è dimostrato efficace nell'inibire la segnalazione dalla chinasi RET/PTC in modelli sperimentali, ed è stato quindi proposto per studi clinici di fase 2 sia per le forme neoplastiche di DTC, refrattarie al radioiodio e non resecabili, sia per MTC⁴⁶.

È stato condotto uno studio di fase 1 utilizzando cabozantinib in pazienti con tumori solidi avanzati⁴⁷. Il cabozantinib, è un inibitore delle tirosin-chinasi c-Met e VEGFR-2 a basso peso molecolare, capace di ridurre la crescita tumorale, delle metastasi e l'angiogenesi.

Sono stati arruolati 85 pazienti, di cui 37 presentavano MTC. Diciotto pazienti hanno ottenuto una diminuzione della somma dei diametri massimi del 30% o più, compresi il 49% dei 35 pazienti con MTC con malattia misurabile. In aggiunta, il 41% dei 37 pazienti con MTC ha avuto una stabilizzazione della malattia per almeno 6 mesi, conseguente ad una stabilità di

malattia per 6 mesi o più, o ad una confermata risposta parziale nel 68% dei pazienti con MTC. Questi risultati suggeriscono che il cabozantinib ha un profilo accettabile di tollerabilità ed è attivo nel MTC.

Recentemente è stato condotto uno studio per determinare se il selumetinib (AZD6244, ARRY-142886), inibitore della MAPK chinasi (MEK)1 e della MEK2, fosse in grado di invertire la refrattarietà al radioiodio in pazienti con carcinoma tiroideo metastatico. I risultati dello studio mostrano che il selumetinib induce un aumento clinicamente significativo dell'uptake dello iodio ed il mantenimento in un sottogruppo di pazienti con carcinoma tiroideo refrattario al radioiodio; l'efficacia può essere migliore nei pazienti che presentino la mutazione a carico di RAS⁴⁸.

Sorafenib

Il sorafenib è una piccola molecola (urea bi-arilica), TKI multi-target, approvata per il trattamento del carcinoma renale primitivo [carcinoma a cellule renali in fase avanzata (RCC)] e del carcinoma epatico primitivo in fase avanzata [carcinoma epatocellulare (HCC)].

E' stata riscontrata l'attività contro VEGFR-2 e -3, c-Kit, PDGFR, RET/PTC, e le chinasi Braf (in modo più evidente per C-Raf che B-Raf)^{49,50}, ed è l'unico TKI capace di agire contro la via Raf/Mek/Erk (via MAPK). In aggiunta, è stato dimostrato che il sorafenib induce l'apoptosi attraverso la down-regulation di Mcl-1 in diversi istotipi tumorali⁵¹.

Recentemente, Matsuse et al.⁵² hanno testato l'efficacia del sorafenib verso una nuova complessa mutazione di BRAF (BRAF p. V600delinsYM) identificata in 4/492 casi di PTC in Giappone (0.81%).

Il sorafenib è stato approvato dalla USA Food and Drug Administration (FDA) nel Dicembre 2005⁵³ e ha ricevuto l'autorizzazione al commercio dalla Commissione Europea nel Luglio 2006⁵⁴ per il trattamento del carcinoma renale in fase avanzata.

Ad Ottobre 2007, la Commissione Europea ha accordato l'autorizzazione al commercio per l'utilizzo del farmaco nel trattamento dei pazienti con HCC. L'approvazione da parte della USA FDA per questa indicazione è seguita nel Novembre del 2007⁵⁵.

Sorafenib e carcinoma della tiroide

Dopo i precedenti studi in cui è stata dimostrata la capacità del sorafenib di inibire i mutanti oncogenici di RET, ^{V600E}BRAF, l'angiogenesi e la crescita del carcinoma tiroideo anaplastico ortotopico impiantato in topi nudi, successivi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia del sorafenib nei carcinomi tiroidei in fase avanzata^{56,57}.

Diversi studi di fase 2 sono stati condotti in pazienti con DTC aggressivo in fase avanzata, utilizzando il sorafenib (BAY 43-9006 400 mg due volte al giorno) (**Tabella I**) con PR variabile dal 15% al 43%, e SD variabile dal 34% al 65%⁵⁸⁻⁶⁷.

Sulla base dei risultati degli studi di fase 2, uno studio di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, randomizzato ha valutato l'efficacia e la sicurezza del sorafenib rispetto al placebo nei DTC localmente avanzati o metastatici refrattari allo iodio radioattivo (RAI)⁶⁴ (**Tabella I**).

Il DECISION trial è stato progettato per stimare la capacità del sorafenib di incrementare la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con DTC localmente avanzato o metastatico, refrattario al RAI. L'efficacia e la sicurezza del sorafenib sono state valutate ogni 56 giorni (due cicli) e ogni 28 giorni (un ciclo), rispettivamente, per i primi 8 mesi e dopo ogni 56 giorni.

Quattrocentodiciassette pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere il placebo o il sorafenib. I criteri di inclusione sono età >18 anni, aspettanza di vita di almeno 12 settimane, DTC localmente avanzato o metastatico (PTC, FTC, carcinoma a cellule di Hurtle, o scarsamente differenziato) con almeno una lesione misurabile mediante tomografia computerizzata o risonanza magnetica, e progressione di malattia entro 14 mesi. Tutti i pazienti devono avere una neoplasia refrattaria al RAI, definita come lesione target con mancata captazione dello iodio in una scansione post-RAI eseguita in condizioni di dieta povera di sodio e adeguato aumento del TSH o stimolazione con TSH umano ricombinante. Sono stati inclusi nello studio anche alcuni pazienti che hanno avuto una captazione di iodio.

Ulteriori criteri di inclusione sono un performance status <2 in accordo con la Eastern Cooperative Oncology Group, un'adeguata soppressione del TSH (<0.5 mU/L), l'assenza di insufficienza renale o epatica, ed un'adeguata funzione del midollo osseo. Sono esclusi i pazienti che hanno ricevuto qualsiasi trattamento con un TKI, anticorpi monoclonali contro i VEGFR o altri agenti a target molecolare, chemioterapia citotossica, o talidomide.

Il gruppo inizialmente trattato comprendeva una popolazione di 417 pazienti (207 trattati con sorafenib e 210 trattati con il placebo) mentre il gruppo finale comprendeva 416 pazienti (207 trattati con sorafenib e 209 trattati con il placebo). La mediana della sopravvivenza senza progressione di malattia era significativamente maggiore nel gruppo trattato con sorafenib (10.8 mesi) rispetto al gruppo trattato col placebo (5.8 mesi). La sopravvivenza senza progressione di malattia migliorò in tutti i sottogruppi di biomarcatori genetici e clinici precedentemente specificati, indipendentemente dallo stato della mutazione⁶⁵.

Cohen et al.⁶⁸ hanno valutato la terapia combinata (withaferin più sorafenib) su linee cellulari di carcinoma anaplastico (SW 1736) e papillare (BCPAP). La terapia di combinazione con il sorafenib e il withaferin ha mostrato un effetto sinergico nei carcinomi anaplastici e papillari

in vitro, con una significativa induzione dell'apoptosi. Questa combinazione ha raggiunto una potente attività antitumorale con un minor dosaggio complessivo di sorafenib, indicando una potenziale strategia per diminuire la dose del sorafenib in futuri studi traslazionali⁶⁸.

In pazienti con carcinoma metastatico trattati con sorafenib, la stabilizzazione di malattia e la riduzione del tumore erano di breve durata, ed inoltre si è verificata resistenza alla terapia. Uno studio ha esplorato i meccanismi di resistenza al sorafenib per superare i loro svantaggi, mostrando che l'attivazione del complesso 2 mTOR è un meccanismo di resistenza al trattamento con sorafenib. In modelli preclinici trattati con sorafenib per lunghi periodi (28 giorni), l'autofosforilazione di mTOR risultava aumentata. La via del complesso 1 mTOR era inibita, ma si verificava la sovraregolazione del complesso 2 mTOR, portando all'autofosforilazione di mTOR. Gli Autori hanno quindi ipotizzato che l'attivazione del complesso 2 mTOR rappresenti un potenziale meccanismo di fuga dal singolo trattamento con sorafenib, dal momento che il complesso 2 mTOR è implicato nella cascata del segnale dei fattori di crescita, a parte l'organizzazione del citoscheletro, e nella crescita tumorale⁶⁹. Quando invece il sorafenib è combinato con l'everolimus, la sua attività antitumorale è aumentata dalla completa inibizione della via mTOR⁶⁹.

È stato recentemente mostrato che la via AKT/mTOR è particolarmente sovra-attivata nel comune PTC umano presentante la mutazione ^{V600E}BRAF. Questi risultati suggeriscono che la via mTOR potrebbe essere un buon target per migliorare gli effetti terapeutici in alcuni istotipi di carcinoma della tiroide, vale a dire in quelli aventi la mutazione ^{V600E}BRAF⁷⁰.

Bellesour et al.⁷¹, basandosi sulla nota diminuzione dell'esposizione al sorafenib nel tempo, hanno ipotizzato che un adeguamento della dose possa determinare un'ideale esposizione al farmaco e conseguentemente un'ulteriore attività clinica. È stato preso a modello un paziente con carcinoma tiroideo metastatico, non responsivo al radioiodio, in cui si è riscontrata una

progressione di malattia dopo un'iniziale risposta alla terapia con sorafenib (400 mg due volte al giorno). Le dosi sono state incrementate fino ad arrivare a un dosaggio giornaliero di 1600 mg, e la sopravvivenza libera da progressione di malattia è stata di 41 mesi. La tossicità conseguente alle alte dosi è stata di media entità e gestibile per più di 2 anni, quando, per la comparsa di una proteinuria di grado 3, è stato necessario interrompere il trattamento. Questo suggerisce l'importanza di monitorare le concentrazioni plasmatiche del sorafenib al fine di adeguarne il dosaggio.

La USA FDA ha recentemente approvato l'uso del sorafenib per il trattamento del carcinoma differenziato metastatico⁷².

Le più comuni reazioni avverse sono state la diarrea, il rash, l'alopecia, e la sindrome mano-piede, mentre le più importanti sono state l'infarto/ischemia del miocardio, la perforazione gastrointestinale, l'epatite da farmaci, emorragie, e l'ipertensione o crisi ipertensive.

Le frequenze delle reazioni avverse sono definite come “molto comune” ($\geq 1/10$), “comune” ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$), “non comune” ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), “raro” ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), “non noto” (non può essere stimato dai dati a disposizione).

Gli effetti indesiderati sono esposti nella **Tabella II**.

Limiti della terapia a target molecolare

Le cellule tumorali spesso sviluppano strategie per superare gli effetti degli agenti anti-neoplastici, e la selezione di cloni resistenti alla terapia è frequentemente la ragione del fallimento della terapia stessa. La possibilità di testare la sensibilità di differenti TKIs nelle cellule primarie di DePTC ottenute da diversi soggetti, potrebbe aumentare l'efficacia del trattamento.

Infatti, i test di chemosensibilità *in vitro* sono capaci di predire l'efficacia *in vivo* nel 60% dei casi⁷³, mentre è ben noto che un test di chemosensibilità negativo *in vitro* è associato con il 90% di probabilità di inefficacia del trattamento *in vivo*. Questi risultati permettono quindi, di evitare la somministrazione di chemioterapici inattivi in questi pazienti⁷³.

È stato recentemente dimostrato che è possibile testare l'attività anti-neoplastica di composti differenti in cellule primarie di ATC ottenute da diversi pazienti⁷⁴⁻⁷⁷. Più recentemente, due nuovi inibitori multi-target delle chinasi [CLM3 e CLM29, che inibiscono diversi target (compresi RET, EGFR, e VEGFR) e che hanno anche un effetto anti-angiogenico] hanno mostrato di avere un effetto antitumorale non sulle linee cellulari normalmente utilizzate, che presentano differenze rispetto ai tumori dei pazienti stessi, ma direttamente su linee cellulari ottenute da pazienti affetti da DePTC refrattari alla terapia con radioiodio⁷⁸, o con ATC. Questi risultati permettono di incrementare la possibilità di personalizzare la terapia con gli inibitori delle tirosin-chinasi per ciascun paziente.

Combinazioni con altri agenti anti-neoplastici

Negli studi clinici, il sorafenib è stato somministrato con una varietà di altri agenti anti-neoplastici ai loro dosaggi comunemente impiegati, includendo la gemcitabina, il cisplatino, l'oxaliplatino, il paclitaxel, il carboplatino, la capecitabina, la doxorubicina, l'irinotecan, il docetaxel, e la ciclofosfamida. Il sorafenib non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica della gemcitabina, del cisplatino, dell'oxaliplatino o della ciclofosfamida.

Il sorafenib è stato somministrato in studi clinici di fase 1 in combinazione con il carboplatino, la dacarbazina, la gemcitabina, l'oxaliplatino, e il paclitaxel, senza l'osservazione di rilevabili interazioni tra i farmaci⁷⁹. L'area sotto la curva (AUC) della doxorubicina era migliore del 47% quando co-somministrata col sorafenib, sebbene non siano

state riscontrate significative differenze nella tossicità, a dispetto di una maggiore esposizione alla doxorubicina⁸⁰. La somministrazione del sorafenib in combinazione con l'irinotecan ha determinato una maggiore esposizione sia per l'irinotecan (26-42%) che per il suo metabolita attivo SN-38 (70-120%). La combinazione dei due farmaci non ha avuto influenza sulla comparsa della diarrea solitamente associata all'uso degli stessi⁸¹.

Più recentemente è stato mostrato che l'associazione del sorafenib con anticorpi agonisti di Apo2L/TRAIL o del recettore di Apo2L/TRAIL sensibilizza le cellule Apo2L/TRAIL-resistenti ed incrementa la sensibilità delle cellule Apo2L/TRAIL-sensibili⁸².

Uno studio di fase 1 con sorafenib e bevacizumab è stato condotto su 39 pazienti affetti da diverse forme neoplastiche utilizzando dosi inferiori a quelle raccomandate per i singoli agenti⁸³. Questa combinazione ha mostrato un'attività clinica promettente, specie nei confronti del carcinoma ovarico, ma la rapidità e la frequenza delle riduzioni delle dosi indicava una somministrazione intollerabile a lungo termine e la necessità di alternativi piani terapeutici.

Un altro studio di fase 1 ha riportato che la somministrazione intermittente del sorafenib con il bevacizumab aveva attività clinica, un minor numero di pazienti richiedeva una riduzione della dose di sorafenib, ed è stato osservato un minor numero di effetti collaterali⁸⁴.

La combinazione del sorafenib con l'erlotinib è stata investigata in uno studio di fase 1. La combinazione è stata ben tollerata e ha mostrato un'attività promettente⁸⁵.

La medesima combinazione in uno studio di fase 2 ha evidenziato un'aumentata sopravvivenza libera da malattia e complessiva nei pazienti EGFR-wild type e EGFR FISH-negativi con carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata, rispetto all'uso di erlotinib da solo⁸⁶. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare i benefici di questa combinazione.

Recentemente, uno studio pre-clinico sulla combinazione del sorafenib con l'erlotinib o il cetuximab ha mostrato una sinergica attività antitumorale sia nel carcinoma colonrettale che nel carcinoma polmonare non a piccole cellule⁸⁷.

Uno studio di fase 1 ha valutato l'associazione del sorafenib con l'interferone (IFN)- α -2a nel carcinoma a cellule renali in fase avanzata e nel melanoma, e ha mostrato attività preliminare anti-tumorale e una buona tolleranza alle dosi utilizzate⁸⁸. Un altro studio è stato condotto sulla combinazione del sorafenib con l'IFN- α -2b nei pazienti con carcinoma a cellule renali in fase avanzata, e ha mostrato un'attività soddisfacente, ma la tossicità eccedeva rispetto a quella di entrambi i farmaci da soli⁸⁹. Tuttavia, le riduzioni della dose e le interruzioni tra i cicli hanno consentito una terapia a lungo termine.

In contrasto, un più recente studio di fase 2, che ha studiato l'associazione del sorafenib con l'IFN- α -2b peghilato nei pazienti con melanoma metastatico, ha mostrato una modesta attività clinica e seri effetti collaterali, come complicazioni emorragiche fatali⁹⁰. Questo effetto può essere connesso ad una differente posologia o all'utilizzo del peg-IFN- α -2b al posto del convenzionale IFN- α .

In uno studio più recente la nuova combinazione del sorafenib sia con il belinostat che con il panobinostat non è stato in grado di inibire sinergicamente la crescita cellulare di cellule carcinomatose tiroidee *in vitro*⁹¹.

Conclusioni

Il sorafenib è un inibitore multi-chinasi orale con effetti anti-proliferativi, anti-angiogenici, e pro-apoptotici, che può essere utilizzato da solo o in associazione con altri farmaci, e sembra

essere un'opzione terapeutica promettente nei pazienti con carcinoma della tiroide in fase avanzata che non sia responsivo alle tradizionali strategie terapeutiche.

Diversi studi sono al momento in corso per valutare l'efficacia a lungo termine e la tollerabilità del sorafenib, specialmente nei pazienti con carcinoma della tiroide.

Ulteriori ricerche saranno necessarie al fine di determinare la terapia a target molecolare ideale in ogni paziente sulla base della caratterizzazione molecolare del tumore e delle caratteristiche cliniche e biologiche dei singoli pazienti, al fine di ottenere la migliore risposta in termini di sopravvivenza e qualità di vita.

Tabella I. Sorafenib e studi clinici di fase 2 nel carcinoma della tiroide.

Tabella II. Reazioni avverse documentate in diversi studi clinici in pazienti trattati con sorafenib (dalla European Medicines Agency).

Figura 1. Vie molecolari coinvolte nello sviluppo del carcinoma tiroideo ed attività del sorafenib.

Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
2. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214.
3. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23:244-50.
4. Schlumberger M, Chevillard S, Ory K, Dupuy C, Le Guen B, de Vathaire F. Thyroid cancer following exposure to ionizing radiation. *Cancer Radiother* 2011; 15:394-9.
5. Fushiki S. Radiation hazards in children - lessons from Chernobyl, Three Mile Island and Fukushima. *Brain Dev* 2013; 35:220-7.
6. Antonelli A, Miccoli P, Derzhitski VE, Panasiuk G, Solovieva L, Baschieri L. Epidemiologic and clinical evaluation of thyroid cancer in children from the Gomel region (Belarus). *World J Surg* 1996; 20:867-71.
7. Suzuki K, Yamashita S. Low-dose radiation exposure and carcinogenesis. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42:563-8.
8. Antonelli A, Silvano G, Bianchi F, Gambuzza C, Tana L, Salvioni G, et al. Risk of thyroid nodules in subjects occupationally exposed to radiation: a cross sectional study. *Occup Environ Med* 1995; 52:500-4.

9. Antonelli A, Silvano G, Gambuzza C, Bianchi F, Tana L, Baschieri L. Is occupationally induced exposure to radiation a risk factor of thyroid nodule formation? *Arch Environ Health* 1996; 51:177-80.
10. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:701-12
11. Donati L, Antonelli A, Bertoni F, Moscogiuri D, Andreani M, Venturi S, et al. Clinical picture of endemic cretinism in central Apennines (Montefeltro). *Thyroid* 1992; 2:283-90.
12. Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3131-8.
13. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:474-82.
14. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Nesti C, Zignego AL, Maccheroni M. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:693-6.
15. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-Related chronic hepatitis patients: A case-control study. *Thyroid* 2007; 17:447-51.
16. Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, Ferdeghini M, Fallahi P, Baschieri L. Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. *Arch Surg* 1998; 133:89-93.
17. Haugen BR. Radioiodine remnant ablation: current indications and dosing regimens. *Endocr Pract* 2012; 18:604-10.
18. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iaconi P, et al. Role of neck ultra-sonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 1995; 5:25-8.

19. Antonelli A, Miccoli P, Fallahi P, Grosso M, Nesti C, Spinelli C, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of children operated on for thyroid papillary cancer. *Thyroid* 2003; 13:479-84.
20. Mosci C, Iagaru A. PET/CT imaging of thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2011; 36:e180-5.
21. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:34-41.
22. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosin kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353:172-87.
23. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Carpi A, Berti P, Materazzi G, et al. Dedifferentiated thyroid cancer: a therapeutic challenge. *Biomed Pharmacoter* 2008; 62:559-63.
24. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stringer B, et al. High frequency of ras oncogene, activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989; 4:159-64.
25. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:569-80.
26. Anders J, Kjar S, Ibanez CF. Molecular modeling of the extra-cellular domain of the RET receptor tyrosine kinase reveals multiple cadherin-like domains and calcium-binding site. *J Biol Chem* 2001; 276:35808-17.
27. de Groot JW, Links TP, Plukker JT. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 2006; 27:535-60.
28. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:216-22.

29. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57:1690-4.
30. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, Sebastiani M, Colaci M, Ruffilli I, et al. Medullary thyroid cancer: new targeted molecular therapies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2010; 4:10-4(5).
31. Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1:359-67.
32. Weber T, Shilling T, Bucher MW. Thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:30-5.
33. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G. Molecular mechanism of RET activation in human cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963:116-21.
34. Drosten M, Putzer BM. Mechanisms of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:564-74.
35. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:245-62.
36. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6373-9.
37. Hara H, Fulton N, Yashiro T, Ito K, DeGroot LJ, Kaplan EL. N-ras mutation: an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1994; 116:1010-6.
38. Dwight T, Thoppe SR, Foukakis T, Lui WO, Wallin G, Höög A, et al. Involvement of the PAX8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma rearrangement in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4440-5.

39. Lorusso PM, Eder JP. Therapeutic potential of novel selective-spectrum kinase inhibitors in oncology. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:1013-28.
40. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Sebastiani M, Colaci M, Ruffilli I, et al. New targeted therapies for dedifferentiated thyroid cancer. *J Oncol* 2010; 2010:921682.
41. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474 an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002; 62:7284-90.
42. Vieira JM, Santos SC, Espadinha C, Correia I, Vag T, Casalou C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in thyroid carcinomas of follicular origin: a potential autocrine loop. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:701-9.
43. Cuccuru G, Lanzi C, Cassinelli G, Pratesi G, Tortoreto M, Petrangolini G, et al. Cellular effects and antitumor activity of RET inhibitor RPI-1 on MEN2A-associated medullary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1006-14.
44. Strock CJ, Park JI, Rosen M, Dionne C, Ruggeri B, Jones-Bolin S, et al. CEP-701 and CEP-751 inhibit constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth. *Cancer Res* 2003; 63:5559-63.
45. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Basolo F, Castellone MD, Melillo RM, et al. Efficient inhibition of RET/papillary thyroid carcinoma oncogenic kinases by 4-amino-5-(4-chloro-phenyl)-7-(t-butyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (PP2). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1897-902.
46. Schlumberger M. Kinase inhibitors for refractory thyroid cancers. *Lancet Oncol* 2010; 11:912-3.
47. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (cabozantinib), a oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:2660-6.

48. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:623-32.
49. Smalley KS, Xiao M, Villanueva J, Nguyen TK, Flaherty KT, Letrero R, et al. CRAF inhibition induces apoptosis in melanoma cells with non-V600E BRAF mutations. *Oncogene* 2009; 28:85-94.
50. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7:3129-40.
51. Ibrahim N, Yu Y, Walsh WR, Yang JL. Molecular targeted therapies for cancer: sorafenib mono-therapy and its combination with other therapies (review). *Oncol Rep* 2012; 27:1303-11.
52. Matsuse M, Mitsutake N, Tanimura S, Ogi T, Nishihara E, Hirokawa M, et al. Functional characterization of the novel BRAF complex mutation, BRAF(V600delinsYM), identified in papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 132:738-43.
53. US FDA. Approval letter for use of sorafenib in advanced renal cancer.
54. European Commission-Enterprise and Industry. Nexavar. Retrieved April 24, 2007.
55. "Nexavar (sorafenib) approved for hepatocellular carcinoma in Europe" 2007.
56. Kim S, Yazici YD, Calzada G, Wang ZY, Younes MN, Jasser SA, et al. Sorafenib inhibits the angiogenesis and growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice. *Mol Cancer Ther* 2007; 6:1785-92.
57. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:326-34.
58. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4714-9.

59. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1675-84.
60. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:923-31.
61. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:315-22.
62. Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Vaz M, Corral J, et al. Sorafenib in patients (pts) with advanced thyroid carcinoma (TC): a compassionate use program [abstract no. 5590] *J Clin Oncol* 2010; 28 Suppl 15 (presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2010 June 4-8; Chicago).
63. Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Martínez-Trufero J, Vaz MÁ, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Related Cancer* 2012; 19:209-16.
64. Bayer. Nexavar[®] versus placebo in locally advanced/metastatic RAI-refractory differentiated thyroid cancer [ClinicalTrials.gov identifier: NCT00984282] (2013). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show//NCT00984282?term=NCT00984282&rank=1>. Accessed 18 June 2013.
65. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:319-28.
66. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory

differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:643-50.

67. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu PN, Fu P, Wright JJ, Chapman R, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2013; 23:600-4.

68. Cohen SM, Mukerji R, Timmermann BN, Samadi AK, Cohen MS. A novel combination of withaferin A and sorafenib shows synergistic efficacy against both papillary and anaplastic thyroid cancers. *Am J Surg* 2012; 204:895-900.

69. Pignochino Y, Dell'Aglio C, Basiricò M, Capozzi F, Soster M, Marchiò S, et al. The combination of sorafenib and everolimus abrogates mTORC1 and mTORC2 upregulation in osteosarcoma preclinical models. *Clin Cancer Res* 2013; 19:2117-31.

70. Faustino A, Couto JP, Pópulo H, Rocha AS, Pardal F, Cameselle-Teijeiro JM, et al. mTOR pathway overactivation in BRAF mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 94:E1139-49.

71. Bellesoeur A, Carton E, Mir O, Groussin L, Blanchet B, Billefont B, et al. Critical role of sorafenib exposure over time for its antitumor activity in thyroid cancer. *Invest New Drugs* 2014.

72. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm376443.htm>

73. Blumenthal RD, Goldnberg DM. Methods and goals for the use of in vitro and in vivo chemosensitivity testing. *Mol Biotechnol* 2007; 35:185-97.

74. Antonelli A, Bocci G, La Motta C, Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. CLM94, a novel cyclic amide with anti-VEGFR-2 and antiangiogenic properties, is active against primary anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E528-36.

75. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, Berti P, Materazzi G, Minuto M, et al. Thiazolidinediones and antiproliferatives in primary human anaplastic thyroid cancer cells. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70:946-53.
76. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, Berti P, Materazzi G, Marchetti I, et al. Evaluation of the sensitivity to chemotherapeutics or thiazolidinediones of primary anaplastic thyroid cancer cells obtained by fine-needle aspiration. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:283-91.
77. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, Berti P, Materazzi G, Barani L, et al. Primary cell cultures from anaplastic thyroid cancer obtained by fine-needle aspiration used for chemosensitivity tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:148-52.
78. Antonelli A, Bocci G, La Motta C, Ferrari SM, Fallahi P, Fioravanti A, et al. Novel pyrazolopyrimidine derivate as tyrosine kinase inhibitors with antitumoral activity in vitro and in vivo in papillary dedifferentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E288-96.
79. Grandinetti CA, Goldspiel BR. Sorafenib and sunitinib: novel targeted therapies for renal cell cancer. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1125-44.
80. Richly H, Henning BF, Kupsch P, Passarge K, Grubert M, Hilger RA, et al. Results of a phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2006; 17:866-73.
81. Mross K, Steinbild S, Baas F, Gmehling D, Radtke M, Voliotis D, et al. Results from an in vitro and a clinical/pharmacological phase I study with the combination irinotecan and sorafenib. *Eur J Cancer* 2007; 43:55-63.
82. Abdulghani J, Allen JE, Dicker DT, Liu YY, Goldenberg D, Smith CD, et al. Sorafenib Sensitizes Solid Tumors to Apo2L/TRAIL and Apo2L/TRAIL Receptor Agonist Antibodies by the Jak2-Stat3-Mcl1 Axis. *PLoS One* 2013; 8:e75414.

83. Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, Steinberg SM, Jain L, Annunziata CM, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol* 2008; 26:3709-14.
84. Lee JM, Sarosy GA, Annunziata CM, Azad N, Minasian L, Kotz H, et al. Combination therapy: intermittent sorafenib with bevacizumab yields activity and decreased toxicity. *Br J Cancer* 2010; 102:495-9.
85. Duran I, Hotté SJ, Hirte H, Chen EX, MacLean M, Turner S, et al. Phase I targeted combination trial of sorafenib and erlotinib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4849-57.
86. Spigel DR, Burris HA III, Greco FA, Shipley DL, Friedman EK, Waterhouse DM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:2582-9.
87. Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, Rodolico G, Vitagliano D, Morelli MP, et al. Synergistic antitumor activity of sorafenib in combination with epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal and lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16:4990-5001.
88. Escudier B, Lassau N, Angevin E, Soria JC, Chami L, Lamuraglia M, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with IFN α -2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1801-9.
89. Gollob JA, Rathmell WK, Richmond TM, Marino CB, Miller EK, Grigson G, et al. Phase II trial of sorafenib plus interferon α 2b as first-or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3288-95.
90. Egberts F, Gutzmer R, Ugurel S, Becker JC, Trefzer U, Degen A, et al. Sorafenib and pegylated interferon- α 2b in advanced metastatic melanoma: a multicenter phase II DeCOG trial. *Ann Oncol* 2011; 22:1667-74.

91. Chan D, Zheng Y, Tyner JW, Chng WJ, Chien WW, Gery S, et al. Belinostat and panobinostat (HDACI): in vitro and in vivo studies in thyroid cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139:1507-14.

Autore, nota bibliografica n°	Anno	Fase dello Studio	Istotipo/i tumorale	N° di pazienti con carcinoma tiroideo	Risposta	PFS mediana, settimana
Gupta-Abramson V et al. [58]	2008	II	DTC	30	7 (23%) PR, 16 (53%) SD	79
Kloos et al. [59]	2009	II	PTC FTC ATC	56 (41 PTC, 11 FTC, 4 ATC)	6 (15%) PR e 23 (56%) SD dei pazienti con PTC; nessuna risposta nei pazienti con FTC o ATC	60
Hoftijzer et al. [60]	2009	II	DTC	32	8 (25%) PR; 11 (34%) SD	58
Ahmed et al. [61]	2011	II	MTC DTC	34 (15 MTC, 19 DTC)	nei primi 6 mesi: (15%) RR radiologico; (74%) SD; nei 12 mesi: (21%) RR radiologico; (65%) SD	Non riportato
Capdevila et al. [62]	2010	II	Carcinoma tiroideo avanzato	30 (27 pazienti valutabili per la risposta)	9 (30%) PR; 13 (43%) SD	46.4
Capdevila et al. [63]	2012	II	DTC MTC ATC	34 (16 DTC, 15 MTC, 3ATC)	11 (32%) PR; 14 (41%) SD; 3 (19%) RR dei pazienti con DTC; 7 (47%) RR dei pazienti con MTC; 1 (33%) RR dei pazienti con ATC	54 per DTC; 42 per MTC; 17.6 per ATC
Brose et al. [65]	2014	III	DTC avanzato	416 (207 pazienti trattati con sorafenib; 209 pazienti trattati con placebo)		43.2 per i pazienti trattati con sorafenib; 23.2 per i pazienti trattati con placebo
Schneider et al. [66]	2012	II	DTC avanzato	31	8 (31%) PR; 11 (42%) SD	72
Savvides et al. [67]	2013	II	ATC	20	2 (10%) PR; 5 (25%) SD	7.6
Bellesoeur et al. [71]	2014		DTC metastatico	1		164

DTC: Carcinoma differenziato tiroideo; **PTC:** Carcinoma papillare tiroideo; **FTC:** Carcinoma follicolare tiroideo; **ATC:** Carcinoma anaplastico tiroideo; **MTC:** carcinoma midollare tiroideo; **PR:** Risposta parziale; **SD:** Stabilizzazione della malattia; **RR:** Tasso di risposta; **PFS:** Sopravvivenza libera da progressione

Classificazione (sistema e organo)	Incidenza delle reazioni avverse			
	Molto comune (\geq 1/10)			
Malattie emolinfopoietiche	Linfopenia			
Disordini metabolici e nutrizionali	Ipofosfatemia			
Disturbi vascolari	Ipertensione, emorragia (tratto gastrointestinale, tratto respiratorio, emorragia cerebrale)			
Patologie del tratto gastrointestinale	Diarrea, nausea, vomito			
Patologie della cute	Rash, alopecia, sindrome mano-piede, prurito			
Altre Patologie	Fatica, dolore (bocca, addome, ossa, oncologico), cefalea			
Reperti di laboratorio	Aumento dei livelli di amilasi e lipasi			
		Comune (\geq 1/100, < 1/10)		
Malattie emolinfopoietiche		Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia		
Disordini metabolici e nutrizionali		Anoressia, ipocalcemia		
Disordini psichiatrici		Depressione		
Disordini neurologici		Neuropatia sensoria periferica		
Disturbi dell'orecchio		Tinniti		
Malattie cardiache		Scompenso cardiaco congestizio, ischemia miocardica		
Patologie del tratto respiratorio e mediastinico		Raucedine		
Patologie della cute		Secchezza cutanea, dermatite esfoliativa, acne		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia		
Patologie renali		Insufficienza renale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile		
Altre Patologie		Astenia, febbre, sindrome simil-influenzale		
Reperti di laboratorio		Perdita di peso, aumento dei livelli degli enzimi epatici		
			Non comune (\geq 1/1000, < 1/100)	

Infezioni			Infezione, follicolite	
Disordini del sistema immunitario			Ipersensibilità (reazione cutanea, orticaria)	
Disordini endocrinologici			Ipo/ipertiroidismo	
Disordini metabolici e nutrizionali			Iponatriemia, disidratazione	
Disordini neurologici			Leucoencefalopatia reversibile	
Disturbi vascolari			Crisi ipertensive	
Patologie del tratto respiratorio e mediastinico			Rinorrea, polmoniti interstiziali	
Patologie del tratto gastrointestinale			Reflusso gastro-esofageo, pancreatite, perforazione intestinale	
Patologie epatobiliari			Ittero, colecistite	
Patologie della cute			Eritema multiforme, eczema	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia	
Reperti di laboratorio			Alterazione dei valori di INR	
				Rari ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Disordini del sistema immunitario				Angioedema, shock anafilattico
Malattie cardiache				Allungamento del tratto QT
Patologie epatobiliari				Epatite da farmaci
Patologie della cute				Sindrome di Steven-Johnson, vasculiti
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi

INR Rapporto internazionale normalizzato

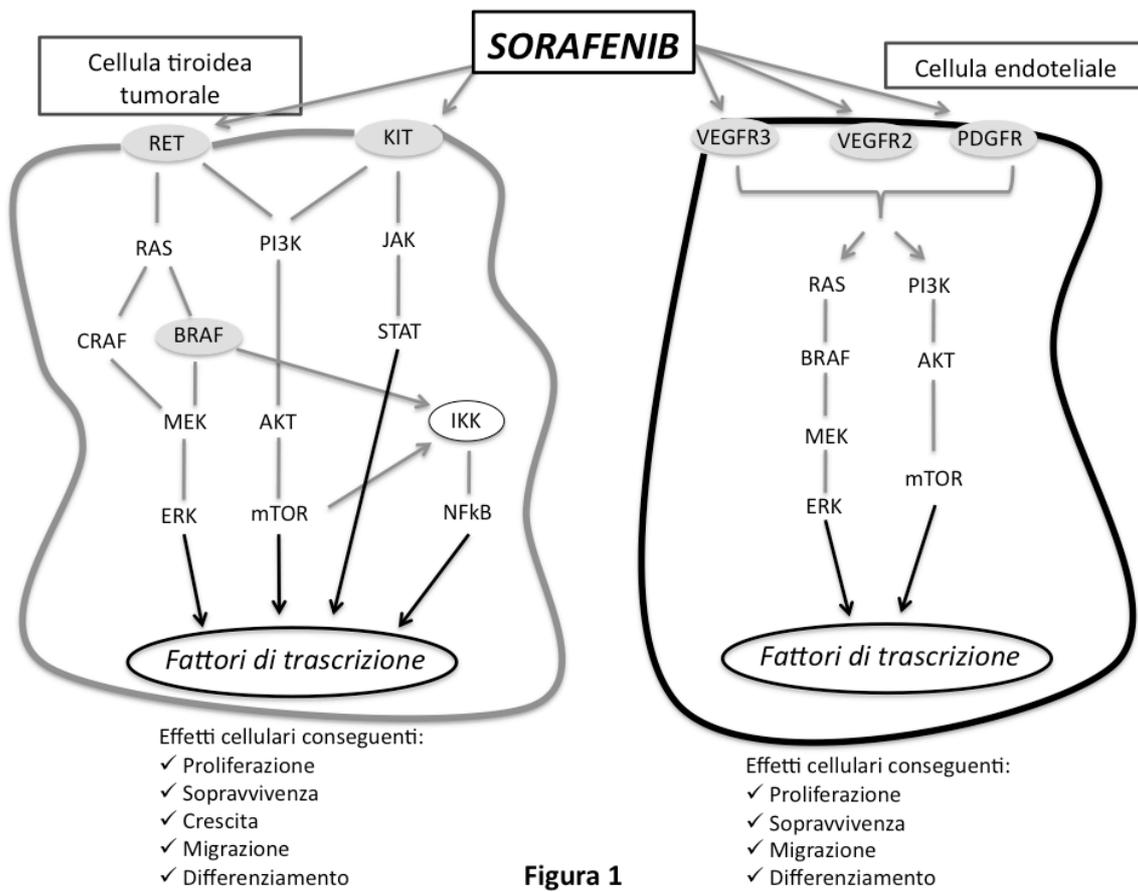


Figura 1