

Sommario

1. INTRODUZIONE	1
1.1 La tiroide	1
1.1.1 Anatomia	1
1.1.2 Fisiologia	2
1.1.3 Embriologia	4
1.2 Il tumore della tiroide	4
1.2.1 Fattori di rischio	6
1.2.2 Istotipi.....	6
1.3 Percorso diagnostico del tumore della tiroide.....	12
1.3.1 Anamnesi ed esame obiettivo	13
1.3.2 Esami di laboratorio	13
1.3.3 Ecografia tiroidea	13
1.3.4 Esame citologico da agoaspirato.....	14
1.3.5 Scintigrafia tiroidea	15
1.3.6 Altre tecniche di imaging	15
1.4 Classificazione TNM.....	15
1.5 Terapia del tumore della tiroide	18
1.5.1 Terapia dei carcinomi differenziati della tiroide	18
1.5.2 Terapia del carcinoma anaplastico della tiroide	22
1.5.3. Terapia del carcinoma midollare della tiroide	24
1.6 Inibitori delle tirosin-chinasi	26
1.6.1 Recettori tirosin-chinasici	26
1.6.2 Meccanismo d'azione	28
1.6.3 Utilizzo nel tumore della tiroide	29
1.6.4 Effetti collaterali	31
1.6.5 Valutazione della risposta al trattamento	35
1.6.6 Lenvatinib	36

1.6.7	<i>Cabozantinib</i>	39
1.6.8	<i>Sorafenib</i>	43
1.6.9	<i>Vandetanib</i>	45
2.	OBIETTIVO DELLO STUDIO	47
3.	LIMITI DELLO STUDIO	48
4.	MATERIALI E METODI	49
5.	RISULTATI	51
5.1	Pazienti selezionati	51
5.2	Strategie terapeutiche	55
5.3	Risposta alla terapia	58
5.3.1	<i>Trattamento con Lenvatinib</i>	59
5.3.2	<i>Trattamento con Cabozantinib</i>	59
5.3.3	<i>Trattamento con Sorafenib</i>	60
5.3.4	<i>Trattamento con Vandetanib</i>	60
5.4	Tendenza alla progressione	63
5.4.1	<i>Trattamento con Lenvatinib</i>	63
5.4.2	<i>Trattamento con Cabozantinib</i>	63
5.4.3	<i>Trattamento con Sorafenib</i>	64
5.4.4	<i>Trattamento con Vandetanib</i>	64
5.5	Relazione tra dose ed effetti collaterali	66
5.5.1	<i>Trattamento con Lenvatinib</i>	66
5.5.2	<i>Trattamento con Cabozantinib</i>	67
5.5.3	<i>Trattamento con Sorafenib</i>	68
5.5.4	<i>Trattamento con Vandetanib</i>	69
6.	DISCUSSIONE	76
7.	CONCLUSIONI	80
	RINGRAZIAMENTI	82
	BIBLIOGRAFIA	84

Abstract

Introduzione: La maggior parte dei pazienti con tumore della tiroide ha una buona prognosi, ad eccezione di quelli con malattia localmente avanzata o metastatica. Le opzioni terapeutiche a disposizione in questi casi non sono molte: terapia radiometabolica, solo qualora il tumore sia in grado di captare lo iodio, e radioterapia sulle metastasi; la chemioterapia tradizionale, al contrario, non ha mostrato una grande efficacia. Una nuova opzione terapeutica è rappresentata dagli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI). La FDA ha approvato Sorafenib (2013), Lenvatinib (2015) e Cabozantinib (2021) per il trattamento dei carcinomi differenziati della tiroide (DTC) e Vandetanib (2011) e Cabozantinib (2012) per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide (MTC). Gli studi che hanno portato all'approvazione di questi farmaci hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo, sebbene il loro utilizzo sia associato alla frequente comparsa di effetti collaterali, anche di una certa gravità. È per questo motivo che spesso sono necessari periodi di sospensione della terapia o la riduzione della dose.

Materiali e metodi: Sono stati raccolti e analizzati i dati di 13 pazienti affetti da tumore tiroideo afferenti all'ambulatorio della tiroide della Clinica di Endocrinologia dell'azienda ospedaliera universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare i benefici e la tollerabilità degli inibitori delle tirosin-chinasi nella reale pratica clinica. I benefici sono stati valutati osservando la risposta alla terapia, tramite i cambiamenti nelle immagini TC e nei valori di tireoglobulina o calcitonina e CEA, e la tendenza alla progressione, tramite la durata della PFS. La tollerabilità è stata valutata studiando i diversi dosaggi utilizzati e gli effetti collaterali associati.

Risultati: Considerando tutti i farmaci somministrati, la PFS è stata quasi sempre superiore alla PFS mediana osservata nei rispettivi studi, eccetto per Cabozantinib utilizzato come terza linea e per altri 5 pazienti (3 Lenvatinib e 2 Cabozantinib) in cui, però, al taglio dei dati il trattamento non è ancora concluso. Nessun paziente ha continuato il trattamento al regime posologico con cui è stato iniziato, a causa della comparsa di effetti collaterali: per tutti i farmaci si è resa necessaria la riduzione del dosaggio. Inoltre, Lenvatinib è stato interrotto definitivamente in 2 pazienti, a causa della loro gravità. La tipologia degli effetti collaterali

risulta in linea con quanto descritto in letteratura ma, per alcuni, abbiamo riscontrato una frequenza diversa; in particolare, sono stati osservati effetti collaterali rari ma gravi: blocco di branca destro con Cabozantinib, emblocco posteriore e fibrillazione atriale con Lenvatinib e blocco atrioventricolare di I grado con entrambi.

Conclusioni: Gli inibitori delle tirosin-chinasi sono farmaci efficaci ma con un carico di effetti collaterali non indifferente. La loro frequenza e potenziale gravità richiedono un attento monitoraggio e una gestione tempestiva. Il presente studio suggerisce la possibilità di somministrare questi farmaci a dosaggi finemente modulati, in modo da fornire ai pazienti una migliore qualità di vita, mantenendo in ogni modo una buona efficacia.

1. INTRODUZIONE

1.1 La tiroide

1.1.1 *Anatomia*

La tiroide è una ghiandola endocrina localizzata nella regione anteriore del collo. È costituita da due lobi laterali e da un istmo centrale che li congiunge; nel 50% circa dei casi è presente anche un lobo soprannumerario che parte dall'istmo, chiamato lobo piramidale, che si estende verso l'alto. Più precisamente è situata anteriormente alla trachea, a livello del 2°-3° anello tracheale, a cui è ancorata tramite tre legamenti, uno mediano e due laterali, i quali determinano movimenti consensuali di tiroide e trachea durante la deglutizione. Il peso e le dimensioni possono variare in base a età, sesso e apporto nutrizionale di iodio, ma in media nell'adulto ha un peso di circa 20 g e dimensioni approssimative di 5 cm di lunghezza e 2,5 cm di larghezza. È avvolta da una sottile capsula connettivale, da cui originano tralci sempre più ramificati che si spingono in profondità nel parenchima ghiandolare, accompagnando vasi e terminazioni nervose e definendo lobi irregolari. È riccamente vascolarizzata e l'apporto di sangue arriva in parte dalle arterie tiroidee superiori, rami delle arterie carotidi esterne, e in parte dalle arterie tiroidee inferiori, rami delle arterie succlavie. Il deflusso venoso avviene per mezzo delle vene tiroidee superiori, che scaricano nelle vene giugulari, e per mezzo delle vene tiroidee inferiori, che scaricano nelle vene mammarie. Il drenaggio linfatico si realizza tramite i linfonodi laterocervicali, prelaringei e paratracheali [1; 2].

Le unità morfo-funzionali della ghiandola sono i follicoli tiroidei, strutture di forma tondeggianti formate da un singolo strato di cellule epiteliali che delimita una cavità più o meno ampia che contiene colloide. La tiroide è formata da centinaia di migliaia di follicoli, di dimensioni molto varie, con un diametro compreso tra 0,2 e 1 mm. L'epitelio follicolare contiene due tipi di cellule: le cellule follicolari e le cellule parafollicolari. Le cellule follicolari, dette anche tireociti, hanno una morfologia diversa a seconda dello stato funzionale della ghiandola: squamose nella ghiandola inattiva o atrofica, cubiche nella ghiandola normale, spiccatamente colonnari nella ghiandola in iperattività. La superficie apicale è a contatto con la colloide, mentre la superficie basale poggia su una tipica lamina basale. Le cellule follicolari hanno la funzione di sintetizzare e secernere gli ormoni tiroidei

tetraiodotironina (T4) e triiodotirina (T3), a partire dalla colloide. In normali preparati colorati con EE, appaiono leggermente basofile a livello del citoplasma basale e hanno nuclei rotondi con uno o più nucleoli. A livello ultrastrutturale sono visibili numerosi organelli, come l'apparato di Golgi, situato sopra il nucleo, e abbondante reticolo endoplasmatico rugoso, localizzato nella regione basale. Il polo apicale della cellula presenta microvilli e nel citoplasma sono presenti numerosi lisosomi e vescicole endocitiche, dette gocce di colloide. Le cellule parafollicolari, dette anche cellule C, sono situate internamente alla lamina basale, per questo vengono anch'esse considerate come parte dell'epitelio. Queste cellule, però, rappresentano una minoranza rispetto alle cellule follicolari, non sono in contatto con il lume dei follicoli e non hanno un ruolo diretto nel metabolismo degli ormoni tiroidei. Hanno la funzione di sintetizzare e secernere l'ormone calcitonina, che regola il metabolismo del calcio; in particolare, questo ormone favorisce la deposizione di calcio nell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, riducendo i livelli di calcio nel siero. In normali preparati colorati con EE appaiono chiare e si trovano isolate o in piccoli gruppi. In microscopia ottica, però, è piuttosto difficile identificare le cellule C. In microscopia elettronica, invece, sono visibili le caratteristiche intracellulari più rappresentative, come le numerose vescicole secretorie e l'apparato di Golgi, che è molto sviluppato [1; 2].

1.1.2 Fisiologia

Gli ormoni tiroidei regolano il metabolismo basale di cellule e tessuti, la produzione di calore e influenzano crescita e sviluppo del corpo. La loro secrezione è regolata dall'ormone TSH (thyroid stimulating hormone), rilasciato dall'ipofisi; quando i livelli di T3 e T4 nel sangue sono bassi, l'ipotalamo inizia a rilasciare TRH (thyrotropin releasing hormone), che agisce sulle cellule tireotrope dell'adenipofisi, stimolandole a secernere TSH, che agisce appunto sulle cellule follicolari [1; 2]

Per la sintesi degli ormoni tiroidei è fondamentale lo iodio, la cui fonte principale è costituita dagli alimenti. Arrivato nell'intestino, viene assorbito sotto forma di ioduro e passa in circolo, dove si lega a proteine sieriche come l'albumina. La tiroide lo capta tramite il NIS (sodium iodide symporter), un trasportatore di membrana espresso sul versante baso-laterale

del tireocita, e lo accumula nei follicoli tramite la pendrina, proteina espressa nel polo apicale. Nel lume del follicolo viene ossidato e organificato nella molecola di tireoglobulina (Tg), glicoproteina ad alto peso molecolare sintetizzata dal tireocita. La Tg si colora sia con coloranti basici che con coloranti acidi; inoltre, è fortemente positiva alla reazione PAS. Ogni molecola di Tg contiene 70 residui di tirosina, che rappresentano i siti di organificazione dello iodio, da cui prendono poi origine gli ormoni tiroidei. La tirosina, infatti, viene prima iodata a monoiodotirosina (MIT) e poi a diiodotirosina (DIT). L'accoppiamento di due residui di DIT dà origine a una molecola di T4, mentre l'accoppiamento di un residuo di MIT e uno di DIT dà origine a una molecola di T3. Gli effetti vengono però esercitati solo dalla T3, tramite il legame con recettori specifici della cellula bersaglio; infatti, nonostante la T4 sia secreta in quantità maggiore rispetto alla T3, viene successivamente convertita nei tessuti periferici in T3, da parte di proteine dette desiodasi, localizzate a livello intracellulare [1; 2]

Le azioni che la T3 svolge possono essere suddivise in genomiche e non genomiche. Le azioni genomiche derivano dal legame della T3 con i recettori nucleari. Una volta legato il recettore nucleare, il complesso ormone-recettore si assembla su specifici elementi di risposta all'ormone tiroideo (TRE) presenti nei geni bersaglio, incrementandone la trascrizione. Questo determina l'aumento della sintesi proteica e permette alla cellula di svolgere le sue funzioni. Le azioni non genomiche derivano, invece, dal legame della T3 con recettori di membrana (cellulare, del reticolo endoplasmatico, nucleare e mitocondriale); tra le più importanti e studiate ricordiamo l'aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca. Inoltre, effetto mediato da entrambe le azioni, genomica e non genomica, sembra essere l'aumentata attività termogenica-calorigena causata dal disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa nei mitocondri, con elevata produzione di calore e basso guadagno di ATP. Gli ormoni tiroidei sono inoltre fondamentali per lo sviluppo del SNC nel feto e nel neonato tanto che, in caso di carenza, si verifica un quadro clinico denominato ipotiroidismo congenito, che può comportare danni irreversibili [1; 2].

1.1.3 Embriologia

La tiroide inizia a svilupparsi dalla 4^a settimana di gestazione, a partire dall'endoderma che ricopre il pavimento della faringe primitiva. Inizialmente si forma un abbozzo che cresce in direzione caudale, formando un'invaginazione simile a un dotto; per tale motivo è anche chiamata dotto tireoglosso. In seguito, il dotto tireoglosso continua a migrare fino alla sua destinazione finale e cioè davanti alla trachea, dove si divide in due lobi. Durante la migrazione, normalmente, il dotto tireoglosso va incontro ad atrofia, ma nel 40% della popolazione adulta può permanere parzialmente, andando a formare il lobo piramidale. La differenziazione in cellule follicolari e l'organizzazione in follicoli ha inizio dalla 9^a settimana di gestazione. Entro la 14^a settimana i follicoli sono completamente formati e nel lume è presente colloide. Le cellule parafollicolari derivano, invece, dalle cellule epiteliali che rivestono l'invaginazione della quarta tasca branchiale. A partire dalla 7^a settimana di gestazione, queste cellule iniziano la loro migrazione verso la tiroide, che è ancora in formazione, e vengono incorporate nei lobi laterali. In questo modo assumono l'organizzazione definitiva, cioè disperse tra le cellule follicolari [2].

1.2 Il tumore della tiroide

Il tumore della tiroide è la neoplasia endocrina più frequente e rappresenta circa il 2,1% di tutti i tumori diagnosticati ogni anno in tutto il mondo [3]. Spesso si presenta come nodulo solitario, ma solo l'1% di tutti i noduli alla tiroide è maligno [4]. In generale, è più frequente nel sesso femminile [3], in particolare i casi che si manifestano in età giovane-adulta, mentre i casi che si manifestano nell'infanzia e in età adulta-avanzata non mostrano una prevalenza di genere. La maggior parte dei tumori maligni della tiroide ha origine dalle cellule follicolari o dalle cellule parafollicolari. Raramente, possono svilupparsi anche altri tipi di tumori, come linfomi o tumori di origine mesenchimale [4]. Secondo "I numeri del cancro in Italia 2023", sul sito AIOM, nel 2023, in Italia, sono state stimate circa 12.200 nuove diagnosi di tumore della tiroide (uomini=3500; donne=8700) e le persone viventi dopo una diagnosi di tumore della tiroide sono 212.900 (uomini=46000; donne=166900); i decessi stimati nel 2022 sono stati 550 (uomini=200; donne=350) [5]. A partire dagli ultimi decenni del 900, i tassi di incidenza del tumore tiroideo hanno subito un rapido aumento in diversi Paesi, in

particolare l'incidenza del PTC. La causa sembrerebbe da ricondurre alla maggiore opportunità di individuare tumori tiroidei, risultata dal maggiore utilizzo delle tecniche di imaging e della biopsia di aspirazione ad ago sottile; questo ha portato in modo particolare al rilevamento di tumori di piccole dimensioni, che non sarebbero stati rilevati con il semplice esame obiettivo. La diagnosi precoce, nel caso del tumore della tiroide, può avere, però un problema, quello della sovradiagnosi, ovvero il caso in cui viene rilevato un tumore che, altrimenti, non sarebbe stato diagnosticato durante la vita di un individuo. La sovradiagnosi può portare a un trattamento eccessivo, quando i benefici del trattamento non superano i rischi; questo vale, soprattutto, per i tumori tiroidei a basso rischio, senza estensione extratiroidea e in assenza di metastasi linfonodali o a distanza. Se la sovradiagnosi fosse l'unica spiegazione all'aumento dei casi di tumore tiroideo, però, alla fine si dovrebbe osservare una riduzione della mortalità, in seguito alla maggiore efficacia del trattamento precoce; tuttavia, la mortalità è rimasta relativamente stabile. In base a queste considerazioni, alcuni studi hanno cercato di identificare alcuni fattori di rischio che potrebbero avere contribuito all'aumento di incidenza, come le radiazioni ionizzanti, l'obesità e il fumo di sigaretta, senza, però, arrivare a conclusioni definitive [3].

La quinta edizione della Classificazione dei tumori endocrini e neuroendocrini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2022 contiene delle modifiche, rispetto le precedenti classificazioni, riguardo nomenclatura, classificazione e prognosi delle proliferazioni tiroidee che originano dalle cellule follicolari. Le modifiche introdotte considerano con più attenzione le caratteristiche patologiche e il profilo molecolare [5].

Innanzitutto, è opportuno fare una grande distinzione sulla base del comportamento della proliferazione cellulare in lesioni benigne, neoplasie a basso rischio e neoplasie maligne. Tra le lesioni benigne abbiamo la malattia nodulare follicolare, l'adenoma follicolare, l'adenoma follicolare con architettura papillare e l'adenoma oncocitico. Tra le neoplasie a basso rischio distinguiamo la neoplasia follicolare tiroidea non invasiva con nuclei papillari (NIFTP), il tumore follicolare tiroideo a incerto potenziale maligno (FT-UMP), il tumore ben differenziato a incerto potenziale maligno (WD-UMP) e il tumore trabecolare ialinizzante tiroideo (HTT). Infine, tra le neoplasie maligne sono stati inseriti il carcinoma follicolare tiroideo (FTC), il carcinoma papillare tiroideo (PTC), il carcinoma oncocitico (OCA), il

carcinoma papillare variante follicolare invasiva capsulata (IEFV-PTC), il carcinoma differenziato di alto grado, il carcinoma scarsamente differenziato e il carcinoma anaplastico (ACA) [5].

Per quanto riguarda, invece, i tumori che originano dalle cellule parafollicolari, viene distinto solo il carcinoma midollare della tiroide (MTC) [4].

1.2.1 Fattori di rischio

Tra i fattori che favoriscono l'oncogenesi sono sicuramente implicati fattori ambientali e fattori genetici. Per quanto riguarda i fattori ambientali, il ruolo predominante è svolto dall'esposizione a radiazioni ionizzanti, in particolare nelle prime due decadi di vita; dopo l'esplosione nucleare di Chernobyl nel 1986, ad esempio, si è registrato un notevole incremento di casi di carcinoma papillare della tiroide tra i bambini esposti alle radiazioni. L'esposizione, però, può essere anche interna, come nel caso degli isotopi radioattivi dello iodio. Altro fattore di rischio di una certa rilevanza è l'aumentata e protratta stimolazione tireotropica, tipica dei paesi con carenza iodica, associata a gozzo e ad incremento dei casi di carcinoma follicolare. Per quanto riguarda i fattori genetici, intendiamo mutazioni attivanti protooncogeni come BRAF, RET, TRK, RAS, o mutazioni inattivanti geni oncosoppressori come p53 e PPARgamma. I diversi istotipi possono presentare profili di mutazione genetica diversi [1; 4]

1.2.2 Istotipi

Carcinoma papillare della tiroide

Il carcinoma papillare della tiroide (PTC) è l'istotipo più frequente e rappresenta fino all'85% di tutti i carcinomi della tiroide. Può insorgere a qualsiasi età ma più spesso coinvolge giovani ed adulti tra i 25 e i 50 anni; inoltre, rappresenta la maggioranza dei carcinomi tiroidei associati a pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti. Spesso si manifesta come nodulo singolo asintomatico; tuttavia, talvolta la prima manifestazione può

essere la tumefazione di un linfonodo cervicale [4]. Una caratteristica distintiva del PTC è, infatti, la frequente presenza di metastasi linfonodali, in particolare a livello del compartimento centrale del collo ipsilaterale. L'incidenza varia dal 20% al 90%, in base alle dimensioni del tumore e alla popolazione considerata negli studi [6]. Nonostante ciò, il PTC ha generalmente un comportamento indolente e la sopravvivenza a 10 anni supera il 95%. Solo il 5-20% va incontro a recidiva loco-regionale e il 10-15% a metastasi a distanza. La prognosi è influenzata da diversi fattori, tra cui età, estensione extratiroidea e metastasi a distanza. Il PTC può avere anche presentazione multifocale, a causa della propensione a invadere i vasi linfatici della tiroide [4].

Macroscopicamente il PTC ha l'aspetto di un nodulo solido di colore bianco grigiastro a margini sfumati; solitamente non è circondato da una capsula, anche se sono descritti casi di noduli circoscritti e capsulati. La superficie di taglio può evidenziare formazioni papillari e possono essere presenti aree cistiche, fibrotiche e calcificazioni. Microscopicamente, le caratteristiche possono variare in base ai diversi sottotipi. Il PTC classico è caratterizzato dalla presenza di strutture papillari, cioè assi fibrovascolari rivestiti da uno o più strati di cellule. Le cellule sono cubiche e i nuclei sono peculiari: contengono una cromatina finemente dispersa, che assume un aspetto otticamente chiaro o vuoto. Tale caratteristica ha portato alla definizione di nuclei a vetro smerigliato o "ad occhi dell'orfanelle Annie". La diagnosi di PTC, anche in assenza della classica struttura papillare, è permessa proprio sulla base delle caratteristiche dei nuclei. Altra peculiarità, a forte ingrandimento, è la presenza di calcificazioni, costituite da lamine rotonde e concentriche, dette corpi psammomatosi. Spesso si riscontrano focolai di invasione dei vasi linfatici, ma raramente dei vasi sanguigni [1; 4]

Il PTC comprende diversi sottotipi, precedentemente chiamati "varianti", che mantengono le caratteristiche dei nuclei ma non le caratteristiche strutturali. Abbiamo il sottotipo *follicolare infiltrativo*, che ha la caratteristica di crescere nel parenchima tiroideo circostante. Il sottotipo *a cellule alte* è riconosciuto appunto dall'altezza delle cellule, che è di almeno tre volte la larghezza. Il sottotipo *a cellule colonnari* presenta cellule pseudostratificate, disposte in formazioni papillari e pseudoghiandolari. Nel sottotipo *hobnail* più del 30% delle cellule hanno caratteristiche di hobnail, cioè con il muso apicale di crescita micropapillare e

il germogliamento cellulare. Il sottotipo *solido* si distingue perché più del 50% ha crescita solida o trabecolare. Il sottotipo *sclerosante diffuso* è caratterizzato da crescita solida in uno stroma fibrotico denso ricco di corpi psammomatosi, insieme a elementi di infiammazione cronica e, a volte, metaplasia squamosa. Il sottotipo *warthin-like* è costituito da cellule oncocitiche e cellule linfoplasmocitiche. Il sottotipo *oncocitico* è composto per più del 75% da cellule oncocitiche [5].

L'alterazione genica più frequente nel PTC è la mutazione della protein-chinasi BRAF, specialmente la V600E, tipica mutazione frequentemente rilevata anche nei melanomi, nella leucemia a cellule capellute e in alcuni tipi di tumore del colon. Questo determina attivazione costitutiva di BRAF, con conseguente fosforilazione di MEK e attivazione della via delle MAP chinasi. Un'altra alterazione genica riguarda i geni RET e TRK. Consiste in vari riarrangiamenti tra uno di questi geni con diversi geni ubiquitari, portando alla formazione di un gene chimerico costituito dalla porzione tirosin-chinasica di RET o TRK e dal promotore del gene ubiquitario. Anche in questo caso vi è un'attivazione costitutiva della tirosin-chinasi, con conseguente attivazione della via delle MAP chinasi. Il riarrangiamento RET/PTC è l'alterazione più frequente nei tumori radioindotti. Infine, in una minoranza di PTC, possono essere riscontrate mutazioni puntiformi che coinvolgono il gene RAS [1].

Nella classificazione dell'OMS del 2022 è posta molta attenzione sul profilo molecolare a causa della prognosi peggiore nei pazienti con mutazione di BRAF rispetto ai pazienti con mutazione di RAS. La mutazione V600E è più rappresentata nei sottotipi a cellule alte, a cellule colonnari e hobnail; questi sono i PTC con il più alto rischio di metastasi linfonodali, recidive locoregionali e metastasi a distanza. Questo riscontro è molto importante e non è più possibile fare riferimento alle sole dimensioni del nodulo per stabilire il comportamento; perciò, anche di fronte a un nodulo di dimensioni minori di 1 cm, classificato come "microcarcinoma papillare", occorre ricercare ulteriori informazioni sul profilo molecolare e sul sottotipo [5].

Carcinoma follicolare della tiroide

Il carcinoma follicolare della tiroide (FTC) rappresenta il 5-15% dei tumori della tiroide. È più frequente nelle aree a carenza iodica, dove raggiunge addirittura una frequenza del 25-40%. Ha una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini (3:1) e si presenta ad un'età più avanzata rispetto al PTC, con picco tra i 40 e i 60 anni [4].

In passato, veniva fatta una distinzione tra FTC minimamente invasivo, con sopravvivenza a 10 anni che superava il 90%, e FTC estesamente invasivo, con sopravvivenza al 50%. Questa differenza era dovuta alla frequente invasione vascolare con presenza di metastasi sistemiche a ossa, polmoni, fegato e altre sedi. Nella classificazione dell'OMS del 2022, invece, troviamo il FTC suddiviso in tre sottotipi: FTC minimamente invasivo, FTC angioinvasivo capsulato e FTC ampiamente invasivo. È molto importante valutare l'invasione vascolare perché correla con la sopravvivenza del paziente. L'invasione linfatica, al contrario, è poco frequente ed i linfonodi regionali sono scarsamente interessati [5].

Macroscopicamente si presenta spesso come un nodulo singolo, quasi sempre circondato da una capsula. Ha un colore brunoastro e, se presenti grandi follicoli pieni di colloidie, può avere un aspetto lievemente traslucido. A volte può avere aree di fibrosi centrale e calcificazioni. Microscopicamente ha una struttura organizzata in follicoli, simili a quelli della tiroide normale, ma di dimensioni più piccole e più ravvicinati. Talvolta la differenziazione follicolare può essere meno evidente; tuttavia, le cellule neoplastiche non devono, per definizione, presentare anomalie strutturali tipiche del carcinoma papillare, altrimenti si tratterebbe di variante follicolare del carcinoma papillare. Peculiare è la mancanza di discriminazione tra carcinoma follicolare e adenoma follicolare meramente basata sulle caratteristiche delle cellule; pertanto, la diagnosi di malignità si basa sull'infiltrazione di capsula e vasi tramite un ampio campionamento istologico [1; 4].

Tra le alterazioni geniche più frequentemente riscontrate ci sono le mutazioni puntiformi che coinvolgono l'oncogene RAS. Nel 35-45% dei casi è possibile trovare il riarrangiamento PAX8-PPAR γ [1].

Carcinoma oncocitico della tiroide

Il carcinoma oncocitico della tiroide (OCA) è una nuova entità che va a sostituire la vecchia nomenclatura “a cellule di Hurtle”. Deve essere stratificato nei sottotipi minimamente invasivo, incapsulato angioinvasivo o ampiamente invasivo [5].

Carcinoma anaplastico della tiroide

Il carcinoma indifferenziato o anaplastico della tiroide (ATC o, secondo la nuova classificazione, ACA) rappresenta meno del 5% dei tumori della tiroide. I pazienti sono più anziani rispetto agli altri tipi di carcinoma della tiroide, con un'età media di 71 anni. È l'istotipo con la più alta aggressività, non solo tra i tumori tiroidei, ma anche rispetto alla totalità dei tumori che si riscontrano nell'uomo. La mortalità è vicina al 100% e, nella maggior parte dei casi, i pazienti sopravvivono meno di un anno dalla diagnosi [4].

Macroscopicamente si presenta come una massa di grandi dimensioni, a crescita rapida. Tende ad infiltrare le vie aeree e digestive, determinando rispettivamente dispnea e disfagia, ed a metastatizzare precocemente a distanza, in particolare in polmoni e pleura. Il paziente può manifestare anche altri sintomi come raucedine, causata dalla paralisi delle corde vocali, dolore al collo e sindrome di Horner. Nonostante le metastasi a distanza siano frequenti, il problema principale che porta a morte i soggetti, è la compromissione delle strutture vitali nel collo. Microscopicamente si osservano cellule fortemente anaplastiche, che possono assumere morfologia variabile: cellule giganti, pleomorfe, con occasionali cellule giganti multinucleate; cellule fusiformi di aspetto sarcomatoso; cellule miste, giganti e fusiformi. Il tessuto circostante appare desmoplastico e sono presenti aree di necrosi ed emorragia. All'immunoistochimica, le cellule neoplastiche esprimono marcatori epiteliali come la citocheratina, ma sono solitamente negative ai marcatori di differenziazione tiroidea, come la tireoglobulina. Possono essere presenti foci di PTC o FTC a sostegno del fatto che è possibile una de-differenziazione di un precedente DTC oltre ad un'insorgenza ex novo [1; 4].

Per quanto riguarda le alterazioni geniche, è frequente il riscontro di mutazioni puntiformi che portano ad inattivazione del gene oncosoppressore p53. Lo sporadico riscontro di mutazioni come BRAF, RET/PTC e RAS avvalorano l'ipotesi che il carcinoma indifferenziato possa derivare da un precedente carcinoma differenziato [1].

Carcinoma midollare della tiroide

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) è un tumore neuroendocrino che origina dalle cellule parafollicolari, le responsabili della produzione di calcitonina. Rappresenta circa il 5% di tutti i tumori della tiroide. Nell'80% dei casi si sviluppa in forma sporadica, mentre nel 20% dei casi si tratta di forme ereditarie, nel contesto clinico delle sindromi MEN (neoplasie endocrine multiple) di tipo 2A o 2B. La forma familiare è attualmente considerata una variante del MEN2A. I MTC sporadici insorgono tipicamente in età adulta, con picco di frequenza tra i 40 e i 60 anni, mentre le forme associate alle MEN hanno un'età di insorgenza decisamente più precoce, addirittura durante la prima decade [4; 7].

Le manifestazioni che conducono il paziente all'attenzione del medico possono variare dalla tumefazione del collo alla presenza di disfagia o disfonia. È possibile anche un esordio caratterizzato dalle manifestazioni di una sindrome paraneoplastica; se le cellule producono ormoni come VIP o, più raramente, ACTH, il paziente avrà rispettivamente diarrea o sindrome di Cushing. Inoltre, i pazienti affetti dalle sindromi MEN possono presentare anche altre neoplasie endocrine, localizzate nei surreni o nelle paratiroidi [4]. Le metastasi linfonodali possono essere osservate nel 20-30% dei pazienti con un tumore T1, nel 50% dei pazienti con un tumore T2 e fino al 90% dei pazienti con un tumore T3-T4. Le metastasi a distanza più frequentemente coinvolgono fegato, polmoni e ossa, meno frequentemente cervello e cute [8].

Macroscopicamente appaiono come noduli solidi, di colore grigio pallido o scuro, privi di capsula. Possono essere presenti aree di necrosi o emorragia, correlate soprattutto alle dimensioni. I casi sporadici si presentano solitamente come noduli singoli, mentre nel contesto dei carcinomi ereditari troviamo più spesso bilateralità e multicentricità. Microscopicamente è costituito da cellule di forma poligonale o fusata che possono formare

nidi, trabecole o anche follicoli. Spesso nello stroma sono presenti depositi di amiloide, derivati dalle molecole di calcitonina. All'analisi immunoistochimica le cellule risultano positive sia a marcatori epiteliali, come TTF-1 e calcitonina, che a marcatori neuroendocrini, come cromogranina A e sinaptofisina. Una caratteristica che può aiutare nella distinzione tra forme sporadiche ed ereditarie è la presenza, in queste ultime, di iperplasia delle cellule C nel parenchima circostante [1; 4].

Nelle forme ereditarie troviamo costantemente un'alterazione genetica, la mutazione del gene RET che, a seguito di mutazioni puntiformi attivanti, diventa oncogene. È fondamentale la consulenza genetica e la ricerca della mutazione di RET in tutti i pazienti affetti da MTC. Se viene identificata una mutazione nella linea germinale, la ricerca della mutazione di RET può essere estesa anche ai parenti, in modo da identificare i portatori prima che insorgano segni o sintomi di malattia. La stessa mutazione è possibile anche nelle forme sporadiche di MTC, ma in un numero minore di casi [1].

1.3 Percorso diagnostico del tumore della tiroide

Il percorso diagnostico della patologia tumorale tiroidea comprende diverse fasi: anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio ed esami strumentali [9]. Occorre ricordare che la maggior parte dei noduli della tiroide sono lesioni non neoplastiche (nodulo dominante nel contesto di un gozzo multinodulare, cisti semplici, tiroidite) o neoplasie benigne [4].

Il nodulo tiroideo è definito come una lesione, all'interno della ghiandola tiroidea, radiologicamente distinta dal parenchima tiroideo circostante. I noduli possono essere palpabili o non palpabili; sono detti incidentalomi se vengono scoperti collateralmente ad esami eseguiti per altri motivi. In caso di scoperta di un nodulo alla tiroide, che sia palpabile o meno, è opportuno procedere con degli accertamenti. I vari test possono avere diversi gradi di raccomandazione e sono definiti dalle linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) 2015 [10].

1.3.1 Anamnesi ed esame obiettivo

Nel paziente con nodulo tiroideo deve sempre essere eseguita una anamnesi completa volta a identificare fattori predittivi di malignità, che includono: pregressa radioterapia nella regione testa-collo, radioterapia per trapianto di midollo osseo, esposizione a radiazioni ionizzanti, familiarità, presenza di specifiche sindromi correlate con un aumentato rischio di sviluppo di tumore tiroideo, velocità di crescita del nodulo, presenza di raucedine. Va eseguito anche un esame obiettivo del collo per apprezzare le diverse caratteristiche del nodulo, verificando la mobilità rispetto ai tessuti circostanti e ricercando una eventuale linfadenopatia cervicale [1; 9; 10].

1.3.2 Esami di laboratorio

Nella valutazione iniziale del nodulo tiroideo deve essere dosato il TSH sierico. Se i valori non risultano nella normalità, va successivamente eseguita una scintigrafia tiroidea. Il dosaggio di routine della Tg, invece, non è raccomandato, perché ha sensibilità e specificità basse nei confronti del tumore tiroideo; infatti, i livelli sierici di Tg possono risultare elevati in molte malattie tiroidee. Il dosaggio della calcitonina, al contrario, può rilevare l'iperplasia delle cellule C e il MTC in fase precoce, migliorando la sopravvivenza globale. Nonostante ciò, le linee guida ATA del 2015 non sono né a favore né contro il suo utilizzo di routine [10]. Il NCCN, invece, non raccomanda il dosaggio della calcitonina per diversi motivi: il costo nella valutazione di tutti i noduli tiroidei sarebbe troppo alto a dispetto di un basso numero di MTC identificati; manca un test di stimolazione alla pentagastrina in diversi Paesi; la positività può portare a effettuare una tiroidectomia in pazienti che, successivamente, risultano avere malattia benigna [7].

1.3.3 Ecografia tiroidea

L'ecografia tiroidea è un esame fondamentale, semplice e a basso costo, che deve essere eseguito in tutti i pazienti con noduli tiroidei noti o sospetti. Fornisce numerose informazioni sulla morfologia della ghiandola e mette in evidenza anche i noduli non palpabili, definendo

dimensioni e caratteristiche. Inoltre, permette di rilevare la presenza di linfonodi locoregionali sospetti di malignità [10].

Il parenchima tiroideo normale si presenta omogeneo, costituito da fini echi distribuiti in modo uniforme e normoecogeno. Durante l'esame si valutano innanzitutto dimensioni ed ecogenicità della ghiandola. Successivamente, nella valutazione dei noduli, si considerano posizione, dimensioni, ecostruttura (solida, cistica o mista), ecogenicità (ipoecogeno, isoecogeno, iperecogeno), margini (orletto completo o incompleto, sfumati, regolari, irregolari), calcificazioni (lineari, grossolane, a spruzzo) e vascolarizzazione. Le informazioni sulla vascolarizzazione sono ottenute tramite la funzione ecocolordoppler valutando la velocità di flusso sia del parenchima normale (assente o tipo 0, normale o tipo 1, moderato o tipo 2, aumentato o tipo 3) che del nodulo (assente o tipo 1, colordoppler periferico o tipo 2, colordoppler intranodulare o tipo 3) [1].

1.3.4 Esame citologico da agoaspirato

L'esame citologico da agoaspirato (FNAC - fine needle aspiration cytology) consente la più completa caratterizzazione della natura del nodulo. Consiste nell'aspirazione di materiale tiroideo tramite ago sottile (FNA) e sotto guida ecografica. Il materiale viene poi strisciato su un vetrino, fissato e inviato al laboratorio di citopatologia. La metodica FNA non viene utilizzata per tutti i noduli riscontrati ma solo per quelli che hanno delle caratteristiche a favore di un sospetto intermedio o alto di malignità o, se il sospetto è basso, che hanno dimensioni di almeno 2 cm. La FNA va eseguita anche su un linfonodo sospetto valutando, in questo caso, oltre al risultato citologico, anche la concentrazione di Tg [1; 10].

La risposta citologica deve essere riportata utilizzando le categorie diagnostiche del sistema Bethesda. Ogni categoria è associata a un determinato rischio stimato di malignità. In base a questa classificazione, il risultato può quindi essere: non diagnostico o insoddisfacente (rischio 1-4%), benigno (rischio 0-3%), atipia di significato indeterminato o lesione follicolare di significato indeterminato (rischio 5-15%), neoplasia follicolare o sospetta per

una neoplasia follicolare (rischio 15-30%), sospetto per malignità (rischio 60-75%) o maligno (rischio 97-99%) [10].

1.3.5 Scintigrafia tiroidea

La scintigrafia tiroidea è un esame che permette di valutare la funzionalità del nodulo. I traccianti generalmente utilizzati sono il tecnezio ($^{99m}\text{TcO}_4$) o lo iodio (^{123}I), anche se quest'ultimo è preferito [9]. In base all'entità della captazione del tracciante possiamo avere un nodulo caldo, se capta il tracciante, o freddo, se non lo capta. Il nodulo caldo può essere iperfunzionante, se l'assorbimento del tracciante è maggiore rispetto al tessuto normale circostante, o isofunzionante, se l'assorbimento nel nodulo è uguale al tessuto circostante. I noduli caldi raramente sono maligni. Il nodulo freddo, al contrario, ha un assorbimento di tracciante inferiore rispetto al tessuto tiroideo circostante e ha un rischio più elevato di malignità [10]. Fino al 90% sono noduli freddi ma, nonostante ciò, solo il 5-15% risultano neoplastici. Un limite dell'esame è che i noduli di dimensioni <1 cm potrebbero non essere identificati [9].

1.3.6 Altre tecniche di imaging

Una serie di altre tecniche di imaging, come radiografia, TC e RMN, possono essere utilizzate quando necessario. Sono utili nel valutare l'estensione del tumore e le metastasi a distanza, come spesso succede nel paziente con ATC.

Ad esempio, l'RX esofago con pasto baritato è utile per valutare compressioni o dislocazioni dell'esofago; TC e RMN possono essere usate per valutare l'estensione a livello del mediastino e i rapporti con le strutture limitrofe; la PET, mediante l'uso di F-18 FDG, permette di identificare metastasi sistemiche [1].

1.4 Classificazione TNM

Attualmente i tumori differenziati della tiroide sono classificati secondo l'VIII edizione AJCC/TNM. Il sistema TNM è uno strumento che, in base a diversi parametri (T -

dimensioni del tumore; N – linfonodi; M - metastasi a distanza), associa la malattia a uno stadio, cercando di predire la probabilità di sopravvivenza del paziente [11].

T – Dimensioni del tumore	
TX	Il tumore primario non può essere valutato
T0	Non evidenza di tumore primario
T1	Tumore ≤ 2 cm, limitato alla tiroide
T1a	Tumore ≤ 1cm, limitato alla tiroide
T1b	1cm < tumore ≤ 2 cm, limitato alla tiroide
T2	2cm < tumore ≤ 4 cm, limitato alla tiroide
T3	Tumore > 4 cm limitato alla tiroide o con grossolana invasione extratiroidea di un singolo fascio muscolare
T3a	Tumore > 4 cm, limitato alla tiroide
T3b	Tumore di ogni dimensione con grossolana estensione extratiroidea di un singolo fascio muscolare (sternoioideo, sternotiroideo, tiroioideo, omoioideo)
T4	Tumore con grossolana estensione extratiroidea nelle strutture principali del collo
T4a	Tumore di qualsiasi dimensione, con grossolana estensione extratiroidea, che invade i tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente
T4b	Tumore di qualsiasi dimensioni, con grossolana estensione extratiroidea, che invade la fascia prevertebrale o ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici
N – Linfonodi	
Nx	Linfonodi locoregionali non valutati
N0	Non evidenza di metastasi linfonodali locoregionali
N0a	Uno o più linfonodi confermati negativi alla citologia/istologia
N0b	Non evidenza radiologica o clinica di metastasi linfonodali locoregionali
N1	Presenza di metastasi linfonodali locoregionali
N1a	Metastasi ai linfonodi di livello VI o VII
N1b	Metastasi ai linfonodi laterali del collo (livelli I, II, III, IV o V) o ai linfonodi retrofaringei
M – Metastasi	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Tab. 1 Classificazione TNM [11; 12]

Età alla diagnosi	T	N	M	Stadio	Sopravvivenza a 10 anni
< 55 anni	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0	I	98-100%
< 55 anni	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	II	85-95%
> 55 anni	T1	N0/Nx	M0	I	98-100%
> 55 anni	T1	N1	M0	II	85-95%
> 55 anni	T2	N0/Nx	M0	I	98-100%
> 55 anni	T2	N1	M0	II	85-95%
> 55 anni	T3	Qualsiasi N	M0	II	85-95%
> 55 anni	T4a	Qualsiasi N	M0	III	60-70%
> 55 anni	T4b	Qualsiasi N	M0	IVA	< 50%
> 55 anni	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	IVB	< 50%

Tab.2 Associazione tra malattia e stadio, con stima della sopravvivenza a 10 anni, sulla base di età alla diagnosi e parametri T, N e M [11].

1.5 Terapia del tumore della tiroide

1.5.1 Terapia dei carcinomi differenziati della tiroide

Il trattamento di scelta per i carcinomi differenziati (DTC), ossia per il carcinoma papillare della tiroide (PTC) e per il carcinoma follicolare della tiroide (FTC) è la chirurgia, seguita – se necessario - dall'ablazione con iodio radioattivo (RAI) in pazienti selezionati. In caso di radicalità dell'intervento chirurgico occorre anche iniziare la terapia sostitutiva con levotiroxina [7].

Chirurgia

Prima dell'intervento chirurgico deve essere eseguito uno studio di imaging per valutare l'entità della malattia e pianificare l'intervento. La principale modalità di imaging raccomandata è l'ecografia del collo, che permette la valutazione della tiroide e dei compartimenti linfonodali centrale e laterale. Le lesioni sospette per metastasi linfonodale nel compartimento laterale devono essere possibilmente sottoposte a biopsia con aspirazione con ago sottile (FNA). In caso di malattia localmente avanzata è opportuno eseguire anche TC o RMN [7].

Il tipo di intervento chirurgico può consistere nella lobectomia ipsilaterale (emitiroidectomia o tiroidectomia parziale) o nella tiroidectomia totale. La scelta deve essere personalizzata e discussa con il paziente. Inoltre, possono essere considerati anche altri fattori, come una eventuale storia familiare o di esposizione a radiazioni ionizzanti. Gli studi condotti sulla valutazione della sopravvivenza dopo emitiroidectomia o tiroidectomia hanno portato a risultati controversi. Molti gruppi scientifici, specializzati in tumori della tiroide, sostengono che l'intervento di emitiroidectomia è appropriato per la maggior parte dei pazienti con PTC o FTC, sulla base di bassa mortalità, bassi tassi di recidiva e più bassi tassi di complicanze rispetto la tiroidectomia totale. Attualmente, la maggior parte dei membri della NCCN raccomandano la tiroidectomia totale per pazienti che hanno PTC con le seguenti caratteristiche: T3-T4, malattia N1, malattia M1, sottotipo aggressivo, esposizione significativa alle radiazioni, storia familiare significativa o malattia tiroidea coesistente. Per

i PTC a basso rischio, invece, la scelta del tipo di intervento chirurgico è molto controversa, perché i tassi di mortalità e di metastasi a distanza non sono significativamente diversi tra i pazienti sottoposti a emitiroidectomia e quelli sottoposti a tiroidectomia totale, mentre le frequenze di recidiva locale e metastasi linfonodale a 20 anni sono significativamente più alte nei pazienti sottoposti a emitiroidectomia. Sulla base di questo, la tiroidectomia totale è l'approccio chirurgico preferibile anche nei PTC a basso rischio. L'emitiroidectomia può essere eventualmente considerata come trattamento dei microcarcinomi in assenza di fattori di rischio, esposizione alle radiazioni, tumore unifocale, limitato alla tiroide e assenza di invasione vascolare [7].

Per la gestione del FTC limitato alla tiroide e senza evidenza di metastasi linfonodali è consigliata l'emitiroidectomia. La dissezione dei linfonodi del collo deve essere eseguita solo nel caso in cui risultino metastasi linfonodali clinicamente positive o confermate alla biopsia [7].

Tra le complicanze chirurgiche più frequenti vanno menzionate l'ipoparatiroidismo, la lesione del nervo laringeo ricorrente e la lesione del nervo laringeo superiore; esse si verificano più frequentemente dopo tiroidectomia totale [7]. Particolarmente importanti sono, però, le complicanze emorragiche; dato che la tiroide è tra i tessuti dell'organismo maggiormente irrorati, in seguito a intervento chirurgico il sanguinamento può essere potenzialmente grave e fatale [13].

Terapia con iodio radioattivo

La terapia radiometabolica (terapia RM) è un'opzione terapeutica che può essere impiegata dopo la tiroidectomia totale. Consiste nell'assunzione, per via orale, di capsule contenenti il radioisotopo (iodio 131), che verrà captato dalle cellule tiroidee. Questa tecnica ha tre obiettivi principali: distruggere eventuale tessuto tiroideo residuo che non è stato possibile rimuovere durante l'intervento chirurgico; localizzare la sede degli eventuali residui tramite la successiva scintigrafia post-radioiodio; facilitare l'interpretazione dei valori di tireoglobulina nel follow-up. Poiché lo iodio emette radiazioni che hanno un raggio di azione limitato a pochi millimetri, le cellule tiroidee vengono distrutte senza comportare danni

importanti al resto dell'organismo [14]. La somministrazione di iodio radioattivo deve avvenire in presenza di livelli elevati di TSH, in modo da consentire al tessuto tiroideo residuo di concentrare in modo significativo lo iodio radioattivo. In passato, questo risultato veniva raggiunto sospendendo la terapia sostitutiva con L-tiroxina, con pesanti complicanze dovute all'ipotiroidismo [1]. Attualmente, è possibile utilizzare una preparazione di TSH umano ricombinante (rhTSH), che riduce tali complicanze. Per quanto riguarda la quantità di iodio radioattivo, le linee guida ATA del 2009 raccomandavano un'attività tra 100 e 200 mCi [10].

La terapia ablativa con iodio radioattivo non è indicata in tutti i pazienti. Le linee guida ATA del 2015 hanno proposto, sulla base di diversi parametri, un sistema di stratificazione dei pazienti in tre classi di rischio: basso, intermedio e alto [7]. I parametri che vengono presi in considerazione sono il TNM, l'aggressività del sottotipo istologico, l'estensione extra-tiroidea, la completezza della resezione chirurgica, l'evidenza pre-chirurgica di linfonodi del collo sospetti, il numero e la dimensione dei linfonodi del collo rimossi e la presenza di mutazioni specifiche (come BRAF e TERT). Non tutti sono dati sempre disponibili, ma il sistema ATA è maneggevole e consente di valutare il rischio anche con la sola presenza di dati chirurgici e istologici. Queste classi di rischio stimano la probabilità che il paziente sviluppi una recidiva strutturale durante il successivo follow-up [15]. Tale terapia non è indicata per i pazienti a basso rischio ma può essere considerata per i pazienti a rischio intermedio. Viene spesso impiegata per i pazienti ad alto rischio, cioè con malattia residua postoperatoria o metastasi a distanza inoperabili [7].

Targeted therapy

La terapia mirata può essere una valida opzione nel trattamento del DTC, al contrario della chemioterapia, che non è molto efficace e ha una tossicità elevata. Nel trattamento del DTC con BRAF mutato possono essere utilizzati gli inibitori selettivi di BRAF, ad esempio vemurafenib [16]. In alternativa si può agire contemporaneamente sia sulla chinasi BRAF che sulla chinasi MEK, con la combinazione Dabrafenib più Trametinib [17]. In caso di riarrangiamento di NTRK un'opzione terapeutica consiste negli inibitori di TRK, Entrectinib e Larotrectinib [18].

Follow-up

L'obiettivo del follow-up è finalizzato alla precoce individuazione di persistenza o recidiva di malattia. Nei pazienti trattati con emitiroidectomia, il follow-up dopo l'intervento chirurgico include esame clinico, dosaggio del TSH ed ecografia del collo. Nel caso in cui vengano trovati noduli tiroidei controlaterali o linfonodi sospetti, deve essere eseguita la procedura FNA. Nei pazienti trattati con tiroidectomia totale il follow-up consiste, invece, in esame clinico e dosaggio di TSH, Tg (al basale e dopo stimolo con TSH) e anticorpi anti-Tg [7; 19].

Le linee guida ATA del 2016 definiscono una specifica risposta al trattamento sulla base dei risultati degli esami di follow-up. La risposta è definita *eccellente* se non c'è evidenza di malattia né clinica, né biochimica (LT4-Tg < 0,2 ng/ml e S-Tg < 1 ng/ml) né strumentale. La risposta è *indeterminata* se c'è persistenza di valori dosabili di Tg stimolata (S-Tg tra 1 e 10 ng/ml) e/o positività degli anticorpi anti-Tg e/o alterazioni morfologiche aspecifiche). La risposta è detta *biochimica incompleta* in assenza di alterazioni strutturali ma con persistenza di valori dosabili di Tg sia in terapia (LT4-Tg > 1,0 ng/ml) che dopo stimolo (S-Tg > 10 ng/ml) e con un progressivo aumento degli anticorpi anti-Tg. La risposta è, invece, *strutturale incompleta* se c'è evidenza di malattia metastatica [19].

Questa classificazione ha un riscontro clinico importante perché, in base alla categoria di risposta cui appartengono, i pazienti hanno una prognosi diversa e il follow-up sarà personalizzato. I pazienti con risposta eccellente hanno un rischio di recidiva bassissimo (1-4%), non necessitano di controlli frequenti e i valori di TSH target vanno mantenuti a 0,5-2,0 mU/L. I pazienti con risposta indeterminata hanno una minima possibilità di evoluzione verso una malattia persistente, per cui non necessitano di controlli frequenti ma la terapia sostitutiva con levotiroxina deve essere di tipo semi-soppressivo (valori di TSH target 0,5-1,0 mU/L). I pazienti con risposta biochimica incompleta hanno nel complesso una buona prognosi, con tasso di remissione clinica in corso di follow-up del 50-70%, ma necessitano di controlli più frequenti e terapia sostitutiva con levotiroxina da rimodulare ulteriormente (valori di TSH target 0,1-0,4 mU/L). Infine, i pazienti con risposta strutturale incompleta

hanno un tasso di mortalità di circa il 15%, perciò necessitano di ulteriori trattamenti, follow-up intensivo e terapia sostitutiva con levotiroxina di tipo soppressivo (valori di TSH target < 0,1 mU/L) [19].

1.5.2 Terapia del carcinoma anaplastico della tiroide

Il trattamento dipende dall'entità della malattia. L'intervento chirurgico può essere considerato come opzione terapeutica ma è necessario valutare con attenzione l'eventuale coinvolgimento delle strutture circostanti, come laringe, trachea, faringe, esofago e arteria carotide. In generale, però, risponde poco alla terapia convenzionale. La terapia con iodio-131 non può essere utilizzata perché il tumore non esprime il recettore del TSH, non produce Tg e non capta lo iodio. Fondamentale, quindi, in questo caso, è il ruolo delle cure palliative e di supporto [7].

Chirurgia

Se la malattia risulta resecabile, occorre fare un tentativo di resezione completa. L'intervento chirurgico consiste nella tiroidectomia totale e nella resezione di tutte le strutture ed i linfonodi locoregionali coinvolti, con successiva terapia sostitutiva con levotiroxina. Nonostante la resezione completa, questo tipo di intervento non ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza, ad eccezione dei pochi pazienti con tumori confinati alla tiroide o estesi a strutture facilmente resecabili [7].

Radioterapia

La radioterapia (RT) può essere utilizzata per il controllo locale della malattia, nel trattamento delle metastasi cerebrali o a scopo palliativo. Nei casi in cui è possibile l'intervento chirurgico, la RT adiuvante è associata a un aumento della sopravvivenza, soprattutto se associata a chemioterapia. Nei pazienti con malattia non resecabile, l'aumento di dose della RT è associato a un aumento di sopravvivenza. Normalmente viene utilizzata la radioterapia a fasci esterni (EBRT) ma è incoraggiato l'uso della radioterapia a intensità

modulata (IMRT), tecnica avanzata che permette di irradiare il tumore ad alte dosi e risparmiare il tessuto sano circostante [7].

Chemioterapia

La chemioterapia può essere utilizzata da sola o in associazione alla radioterapia. Il NCCN raccomanda l'utilizzo di Paclitaxel o Doxorubicina. Nei tumori ad alto carico mutazionale può essere valutato Pembrolizumab [7].

Targeted therapy

Tramite il sequenziamento di nuova generazione (NGS) è possibile analizzare campioni tumorali e identificare specifiche mutazioni coinvolte nell'oncogenesi. Questo può essere uno strumento importante nel caso in cui si abbiano a disposizione farmaci che interferiscono con tali proteine mutate. Il trattamento del ATC è impegnativo e difficoltoso a causa della sua estrema aggressività e la targeted therapy può essere una opzione non trascurabile nel caso in cui il tumore presenti alterazioni geniche. Nello studio di Tiedje et al. è stato scoperto che il 33% di ATC presenta mutazioni che possono beneficiare della terapia mirata. Le mutazioni più frequentemente riscontrate su cui è possibile agire sono quella di BRAF, potenzialmente trattabile con inibitori di BRAF, quella di PI3KCA, in cui può essere valutata la terapia con inibitori di PI3K, e quella di RAS, che può beneficiare di inibitori di MEK, molecola a valle della cascata di attivazione. Più rare sono le mutazioni di altre molecole, come EGFR, ALK e RET [20]. Farmaci raccomandati dal NCCN sono la combinazione Dabrafenib più Trametinib nei tumori con mutazione BRAFV600E, Larotrectinib o Entrectinib nei tumori con traslocazione NTRK, Selpercatinib o Pralsetinib nei tumori con traslocazione RET [7].

1.5.3. Terapia del carcinoma midollare della tiroide

Il trattamento principale consiste nell'intervento chirurgico di tiroidectomia totale e dissezione dei linfonodi del compartimento centrale. Successivamente, in caso di radicalità chirurgica, deve essere iniziata la terapia sostitutiva con levotiroxina [7].

Chirurgia

Nella valutazione preoperatoria è importante la ricerca di eventuale iperparatiroidismo o feocromocitoma in tutti i pazienti, sia quelli con MTC ereditario che quelli con MTC apparentemente sporadico [7].

La tiroidectomia totale e la dissezione dei linfonodi del compartimento centrale sono indicate in tutti i pazienti con tumore di dimensioni ≥ 1 cm e malattia tiroidea bilaterale, ma sono raccomandate anche in pazienti con tumore di dimensioni < 1 cm e malattia tiroidea unilaterale. Una dissezione linfonodale più ampia può essere considerata nei pazienti con tumore di dimensioni > 1 cm (eccetto nei pazienti con MEN2B dove viene considerata per dimensioni $> 0,5$ cm) o con metastasi nei linfonodi del compartimento centrale [7].

Nei pazienti con nuova diagnosi di MEN2A è raccomandata la tiroidectomia profilattica, soprattutto se vengono identificate specifiche mutazioni di RET: nei codoni 609, 611, 618, 620, 630, 634. Tale intervento è raccomandato anche in pazienti con nuova diagnosi di MEN2B, addirittura entro l'anno di età, nel caso di mutazioni di RET nel codone 883, 918 o eterozigoti composte (V804M/E805K, V804M/Y806C, V804M/S904C), correlate al più alto rischio di sviluppo di MTC. L'intervento chirurgico può essere rimandato, invece, se le mutazioni di RET riguardano i codoni 768, 790, 791, 804 e 891, associate a rischio più basso di malattia; in questo caso, però, occorre eseguire annualmente il dosaggio della calcitonina e l'ecografia del collo [7].

Nel caso di diagnosi concomitante di iperparatiroidismo in un paziente con MEN2A, devono essere asportate anche le paratiroidi, lasciando in sede o autotrapiantando la massa che corrisponderebbe a una paratiroide normale [7].

Radioterapia

La radioterapia a fasci esterni (EBRT) non è stata adeguatamente studiata e di solito non è raccomandata come terapia adiuvante ma può essere considerata in caso di resezione incompleta con impossibilità di un ulteriore approccio chirurgico [7].

Targeted therapy

Considerando il frequente riarrangiamento di RET, una valida opzione terapeutica potrebbe essere utilizzare un inibitore selettivo di RET, come Selpercatinib. Il vantaggio di usare un inibitore selettivo e non un inibitore delle chinasi multi-target (MKI) consiste principalmente nella minore frequenza e gravità degli effetti collaterali [21].

Follow-up

Per il monitoraggio è raccomandato il dosaggio di calcitonina e CEA. Se i livelli di calcitonina rimangono indosabili e i livelli di CEA rimangono normali, il paziente può limitarsi a ripetere annualmente tali marcatori. Se, invece, i livelli di calcitonina sono rilevabili e i livelli di CEA sono aumentati, è raccomandato eseguire innanzitutto un'ecografia del collo. L'aumento di tali marcatori correla con la presenza di malattia residua ed è necessaria una nuova valutazione del paziente, volta non solo a identificare un eventuale residuo di malattia a livello del collo, ma anche metastasi a distanza. Per fare questo non c'è un particolare test raccomandato e possono essere utilizzate TC, RMN, PET/TC o scintigrafia ossea [7].

Nei pazienti con MEN2A e MEN2B deve essere eseguito anche uno screening annuale per il feocromocitoma e nei pazienti con MEN2A per l'iperparatiroidismo [7].

1.6 Inibitori delle tirosin-chinasi

Gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) rientrano nel gruppo dei farmaci usati nel trattamento delle patologie neoplastiche noti come “farmaci a target molecolare”. Sono delle piccole molecole organiche che bloccano i pathway oncogenici che dipendono dall’attivazione dei recettori tirosin-chinasici [22].

I TKI sono attualmente utilizzati come opzione terapeutica in diverse tipologie di tumori, non solo in quelli della tiroide; sono stati approvati nel trattamento, ad esempio, dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) [23], dei carcinomi a cellule renali (RCC) [24], dei carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC) [25], della leucemia mieloide cronica (LMC) [26], della leucemia linfoblastica acuta (LLA) [27], dei carcinomi epatocellulari (HCC) [28], dei carcinomi endometriali (EC) [29], dei carcinomi del colon retto [30], dei tumori neuroendocrini del pancreas (pNET) [31] e dei sarcomi dei tessuti molli (STS) [32].

1.6.1 Recettori tirosin-chinasici

I recettori tirosin-chinasici (TKR) sono delle complesse proteine trans-membrana che, in seguito al legame con specifici ligandi, sono capaci di autofosforilazione, cioè di trasferire gruppi fosfato da molecole di ATP ai residui di tirosina del recettore stesso. Il genoma umano codifica per più di 90 tipi diversi di TKR; in ognuno di essi possiamo distinguere un dominio extracellulare ligando-specifico, un dominio ad alfa-elica idrofobico transmembrana, e un dominio citoplasmatico con il sito di legame per l’ATP e per le proteine bersaglio. Questi recettori, quando attivati dal ligando, sono in grado di catalizzare il trasferimento di un gruppo fosfato terminale da una molecola di ATP al gruppo ossidrilico laterale di un residuo di tirosina della molecola substrato o della porzione carbossiterminale del recettore stesso. In altre parole, in seguito al legame con il ligando, avviene la oligo-dimerizzazione del recettore, a cui segue l’autofosforilazione dei residui di tirosina intracellulari e la conseguente attivazione di proteine bersaglio (fosfolipasi C, fosfoinositolo-3 chinasi, Ras). Questa serie di eventi permette l’attivazione di molte molecole effettrici, tra cui la fosforilazione di MEK e di ERK, importanti vie di segnale che attivano la reazione a cascata

delle MAP chinasi (MAPK): quest'ultima svolge un ruolo fondamentale nello stimolare la sintesi e l'attivazione di alcuni fattori trascrizionali, tra cui FOS, STAT, MTF e C-MYC, i quali regolano il ciclo cellulare e sono quindi coinvolti nella carcinogenesi [33].

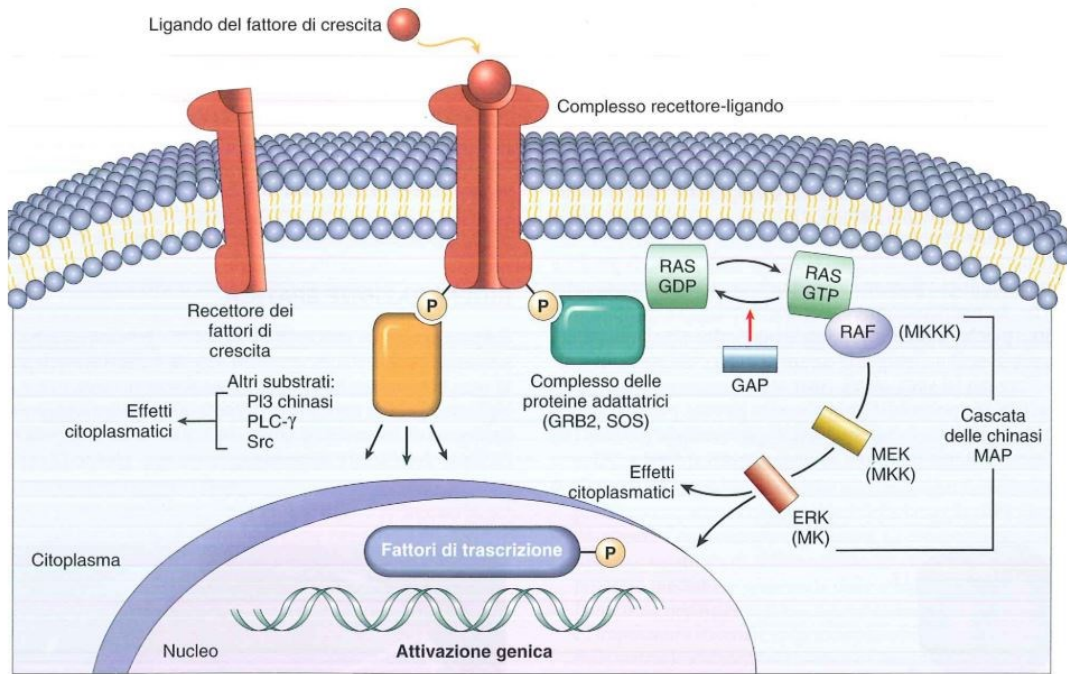


Figura 1. Funzionamento del recettore tirosin-chinasico [34].

I TKR delle cellule tumorali, a differenza di quanto avviene nelle cellule normali, sono mutati e questo comporta una loro attivazione costante e un continuo segnale mitogeno nei confronti della cellula: ne deriva una crescita cellulare incontrollata. Nelle neoplasie umane possono essere coinvolti un numero variabile di geni che codificano per questi tipi di recettori; in questo modo la popolazione di cellule neoplastiche sfugge ai meccanismi intracellulari di regolazione, con conseguente iperproliferazione, neoangiogenesi, ed invasione cellulare [33].

La ricerca dei biomarcatori molecolari del tumore alla tiroide sta facendo grandi progressi. Attraverso studi di proteomica e genomica si stanno comprendendo sempre più le anomalie genetiche correlate agli specifici sottotipi di tumore; la conseguenza è una precisione maggiore che riguarda non solo la diagnosi e la prognosi, ma soprattutto il trattamento,

perché permette di andare sempre più verso l'utilizzo di una terapia personalizzata, mirata e più efficace [35].

Nel corso degli ultimi decenni sono stati condotti diversi studi volti alla ricerca di molecole in grado di bloccare le vie tumorali; il risultato è stata la sintesi di farmaci in grado di inibire l'attività di alcuni recettori, che agiscono a diversi livelli. Tali farmaci, denominati nel loro complesso inibitori tirosin-chinasici (TKI) costituiscono un'importante nuova opzione terapeutica per il trattamento di alcuni tumori in fase localmente avanzata o metastatica [33].

1.6.2 Meccanismo d'azione

In base al diverso meccanismo d'azione, gli inibitori delle tirosin-chinasi vengono suddivisi in 3 tipi. Il tipo 1 riconosce la conformazione attiva della chinasi: si lega al sito di legame dell'ATP, occupando la tasca recettoriale e agisce in maniera competitiva nei confronti dell'ATP mimandone l'azione; il tipo 2, al contrario, riconosce la conformazione inattiva della chinasi e quindi compete con l'ATP in maniera indiretta occupando la tasca recettoriale adiacente al sito di legame; il tipo 3 è conosciuto come inibitore covalente ed capace di legarsi in maniera irreversibile (appunto tramite legami covalenti) ai residui di cisteina presenti in siti specifici della chinasi [33]. Il risultato è che l'ATP non può legare il recettore tirosin-chinasico; in questo modo non si verifica l'autofosforilazione e non avviene l'attivazione della tirosin-chinasi; di conseguenza, non si attivano le vie di trasduzione del segnale intracellulari [22].

La maggior parte dei TKI svolge anche importanti azioni anti-angiogenetiche, interagendo con diversi fattori di crescita tra cui: la famiglia del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) che comprende tre recettori (VEGFR di tipo 1-3), la famiglia del fattore di crescita piastrinico (platelet growth factor receptor, PDGFR) con i suoi recettori (PDGFR alfa e beta), il fattore di crescita basico dei fibroblasti (fibroblast growth factor, FGF) conosciuto anche come FGF2. Sono farmaci altamente selettivi e hanno un'affinità variabile nei confronti di diverse vie recettoriali. Possono bloccare contemporaneamente più di una via e per questo motivo vengono anche

definiti inibitori delle chinasi multi-target (MKI), perchè agiscono, appunto, su differenti bersagli, detti target biologici [33].

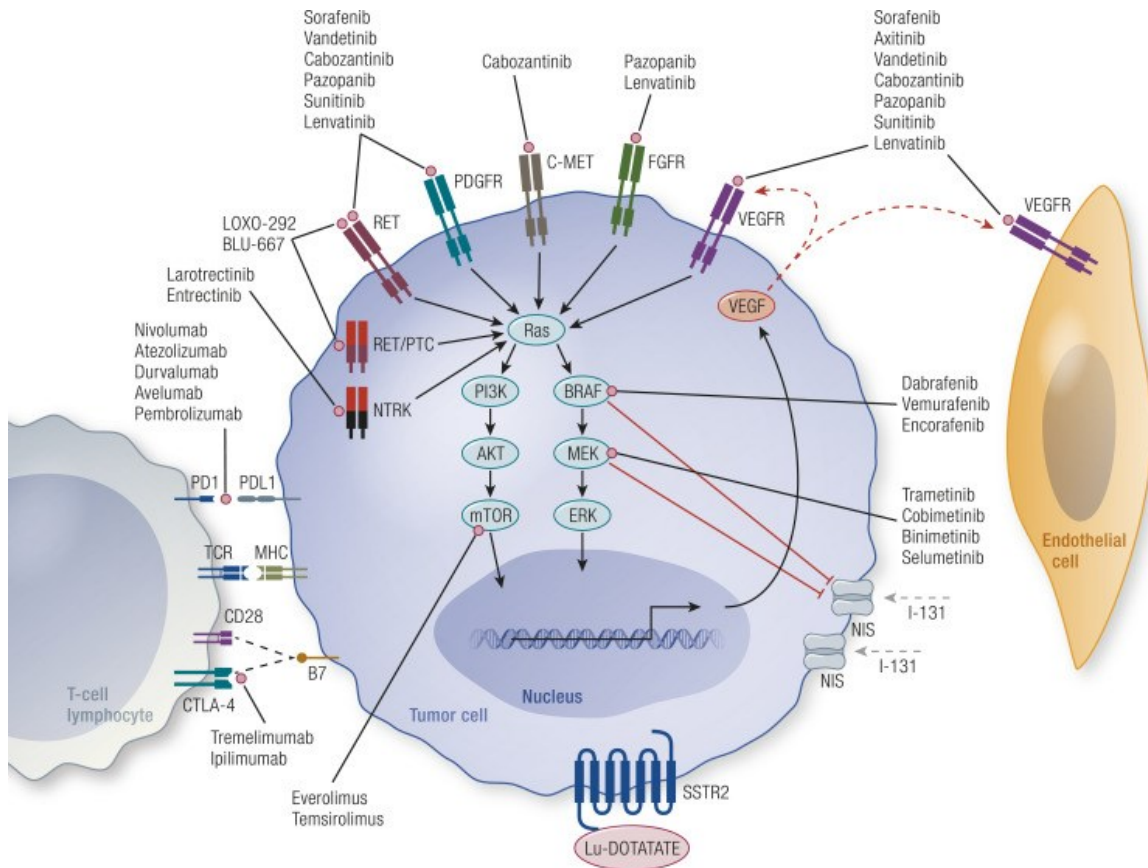


Figura 2. Bersagli molecolari di diversi farmaci, tra cui Lenvatinib, Cabozantinib, Sorafenib e Vandetanib [36].

1.6.3 Utilizzo nel tumore della tiroide

Nella gestione del carcinoma tiroideo sono stati recentemente approvati diversi TKI. Le agenzie di regolamentazione americane ed europee hanno approvato Sorafenib e Lenvatinib nel trattamento del DTC [37] e, recentemente, è stato approvato anche Cabozantinib [38]. Anche per il trattamento del MTC sono stati approvati alcuni farmaci: Vandetanib e Cabozantinib [37]. Per il trattamento di ATC è stata approvata l'associazione Lenvatinib e Pembrolizumab [39]. Per il trattamento dei tumori tiroidei con mutazione RET è stato

approvato Selpercatinib [40] e Pralsetinib [41]. Altri TKI sono testati in diversi studi clinici, ad esempio axitinib, pazopanib, motesanib, sunitinib, vemurafenib, selumetinib [37].

La maggior parte dei tumori tiroidei di origine follicolare ha una prognosi favorevole e solo un 5-10% svilupperà una malattia metastatica; di questi, il 60-70% diventerà refrattario alla terapia con radioiodio (RAI-R), con impatto negativo sulla prognosi. Sono questi i pazienti che possono beneficiare della terapia con TKI. Tale terapia è, però, ampiamente discussa in merito alla tempistica in cui iniziarla, al dosaggio, alla durata e alla gestione degli effetti collaterali. Non c'è un consenso uniforme neanche sulla definizione di RAI-R. In generale, vengono presi in considerazione alcuni criteri, come l'assenza di assorbimento di RAI in tutte le lesioni, l'assenza di assorbimento di RAI in alcune ma non in tutte le lesioni, la progressione della malattia nonostante l'assorbimento di RAI e l'utilizzo della massima attività cumulativa di RAI. È importante, però, che la decisione di continuare o meno la terapia RAI e di definire la malattia RAI-R sia affrontata da un team multidisciplinare. Quando la malattia viene definita RAI-R non è automatico che venga iniziata la terapia con TKI, principalmente perché gli effetti collaterali non sono indifferenti e non tutti i pazienti avrebbero benefici. La decisione di iniziare la terapia va infatti presa considerando alcuni parametri come il carico tumorale, i sintomi, la posizione delle metastasi, il profilo genetico, l'età, lo stato di salute, le comorbidità e le controindicazioni [42]. Inoltre, la maggior parte dei pazienti sono inizialmente asintomatici e non necessitano di un trattamento immediato. Pertanto, per preservare la qualità di vita, la terapia con TKI andrebbe riservata ai pazienti che hanno una malattia sintomatica o rapidamente progressiva [43]. La terapia deve essere poi interrotta se la malattia va incontro a progressione, se si verificano tossicità gravi o se lo richiede il paziente [44].

Il cancro differenziato della tiroide ha una prognosi eccellente, ma la sopravvivenza peggiora significativamente nei pazienti che sviluppano metastasi a distanza o che diventano refrattari al trattamento con iodio radioattivo. In questa tipologia di pazienti, o anche nel caso in cui non sia fattibile un trattamento locale, può essere considerata la terapia con TKI [45].

1.6.4. Effetti collaterali

L'azione inibitoria nei confronti dei recettori tirosin-chinasici è alla base dell'effetto antiproliferativo neoplastico, ma è anche causa di diversi effetti collaterali [33]. Tali effetti collaterali sono condivisi dalla maggior parte delle molecole, indipendentemente dal bersaglio molecolare [46].

La tossicità dei TKI è un capitolo importante nella terapia dei tumori della tiroide perché è molto frequente e tale da influenzare in modo importante la qualità di vita del paziente, oltre a limitare l'utilizzo a lungo termine di questi farmaci [37; 46]. Prova di questo sono le frequenti riduzioni della dose o interruzioni del farmaco richieste durante la terapia [37].

Per evento avverso intendiamo qualsiasi segno, sintomo o malattia temporalmente associato all'utilizzo di un trattamento o di una procedura medica, che può essere o meno considerato correlato a tale trattamento o procedura medica. Gli eventi avversi possono essere segnalati tramite i CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), una serie di criteri utili a valutare il grado, cioè la gravità, della manifestazione clinica. Attualmente abbiamo la versione 5.0 del CTCAE. I gradi sono espressi con una scala da 1 a 5 e per ogni grado c'è una descrizione della gravità, specifica per ogni evento avverso. Gli eventi avversi sono raggruppati per sistemi e organi (SOC). Per ogni SOC sono elencati gli eventi avversi e ognuno è accompagnato dalla descrizione della gravità. Un evento avverso di *grado 1* è caratterizzato da sintomi lievi o assenza di sintomi con sola evidenza di anomalie cliniche o diagnostiche; solitamente, non richiede un intervento. Nel *grado 2*, i sintomi sono moderati, possono limitare le attività quotidiane (misurabili tramite il questionario I-ADL) e possono richiedere un intervento non invasivo. Nel *grado 3*, i sintomi sono gravi o invalidanti (misurabili tramite il questionario ADL) ma non immediatamente pericolosi per la vita; richiedono il ricovero. Il *grado 4* è associato a sintomi gravi che possono avere conseguenze pericolose per la vita; richiedono un intervento urgente. Il *grado 5* indica morte correlata all'evento avverso [47].

La *tossicità cardiovascolare* si manifesta con ipertensione, emorragia, trombosi e prolungamento del QT. Sono eventi avversi causati principalmente dall'effetto di inibizione nei confronti del VEGFR e quindi dalle conseguenze che si hanno sull'angiogenesi. In particolare, l'ipertensione arteriosa è l'effetto avverso più frequentemente osservato. È associata ai TKI che inibiscono fortemente il VEGFR, in particolare il VEGFR2. Pertanto, prima di iniziare il trattamento con TKI è auspicabile avere un controllo ottimale della pressione arteriosa. In caso di pressione arteriosa > 140/90 mmHg è indicato l'utilizzo di ACE inibitori, sartani o calcio antagonisti, mentre l'utilizzo di diuretici deve essere valutato con attenzione dato il rischio di disidratazione e deplezione elettrolitica che può aggravare l'effetto degli altri eventi avversi dei TKI, quali diarrea, vomito e prolungamento del QT [37].

La *tossicità gastrointestinale* ha un profondo impatto sull'aderenza del paziente al trattamento e sulla qualità della vita. I principali eventi avversi sono nausea, vomito, diarrea, mucosite, disgeusia, ipopressia e perdita di peso. Sono stati riportati anche colecistite, compromissione epatica, perforazione gastrointestinale (GI) e formazione di fistole non GI. La diarrea è l'evento avverso più frequente [37]. La causa si suppone essere correlata a più effetti: l'interazione con il recettore c-kit espresso sulle cellule interstiziali di Cajal, che regolano i movimenti peristaltici; l'inibizione del VEGFR, che porta a un danno da microcircolo; un'alta concentrazione del farmaco, almeno per quanto riguarda Sorafenib, che determina irritazione diretta della mucosa intestinale [48]. Se lieve, può essere contrastata con l'uso di loperamide e una dieta adeguata. Se grave, può essere indicato il ricovero e la riduzione della dose o la sospensione del farmaco [37].

Anche la *tossicità cutanea* rappresenta un effetto collaterale rilevante. Le reazioni cutanee più frequenti sono rash cutaneo ed eritrodisestesia palmo-plantare (PPE), indicata anche come sindrome mano-piede (HFS) [37]. Questa reazione cutanea è caratterizzata dalla formazione di placche ipercheratosiche, con bordi eritematosi, che sono più pronunciati sui palmi delle mani e le piante dei piedi, ma possono anche coinvolgere anche aree limitrofe; l'intensità della manifestazione può variare da un lieve eritema a una grave iperestesia [48]. In generale, il rash cutaneo è causato dall'inibizione di EGFR; la HFS, invece, sembra correlata all'inibizione di più bersagli, come VEGFR e PDGFR. Altri eventi avversi cutanei

sono alopecia, ipopigmentazione cutanea e sviluppo di lesioni precancerose o cancerose [37].

Per quanto riguarda la *tossicità renale*, l'evento avverso più frequente è la proteinuria ed è causato dall'inibizione del VEGFR, che porta a un'alterazione della barriera di filtrazione glomerulare. C'è anche il rischio di insufficienza renale acuta, ma sembra essere più correlato all'ipovolemia dovuta agli eventi avversi gastrointestinali piuttosto che alla diretta tossicità sul rene [37].

Un altro evento avverso rilevante è l'ipocalcemia, che si verifica soprattutto nei pazienti con una storia di ipoparatiroidismo. Se grave deve essere corretta per prevenire le complicanze cardiologiche. Anche l'astenia è molto frequente ed è dovuta sia a fattori fisici che psicologici. Nonostante sia frequente, però, non ha un impatto negativo sul trattamento [37].

Evento avverso	Grado	Farmaco			
		Vandetanib [*]	Cabozantinib ^{**}	Sorafenib ^{***}	Lenvatinib ^{****}
<u>Ipertensione arteriosa</u>	1-2	23%	24%	31%	26%
	3-4	9%	8%	9%	41%
<u>Diarrea</u>	1-2	45%	48%	63%	51%
	3-4	11%	15%	5%	8%
<u>Rash cutaneo</u>	1-2	41%	18%	45%	15%
	3-4	4%	1%	5%	<1%
<u>Anoressia</u>	1-2	17%	41%	30%	44%
	3-4	4%	4%	2%	5%
<u>Nausea</u>	1-2	33%	41%	20%	39%
	3-4	0%	1%	0%	2%
<u>Perdita di peso</u>	1-2	10%	43%	41%	36%
	3-4	0%	4%	6%	9%
<u>Astenia</u>	1-2	18%	31%	44%	50%
	3-4	6%	9%	6%	9%
<u>Allungamento QT</u>	1-2	6%	NE	NE	7%
	3-4	8%	NE	NE	1%

Tabella 1. Prevalenza di alcuni effetti indesiderati TKI-correlati in differenti trials clinici. *Wells et al., 2012; **Elisei et al., 2013; ***Brose et al., 2013; ****Schlumberger et al., 2015 [46].

1.6.5 Valutazione della risposta al trattamento

I criteri di valutazione RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) sono un metodo utilizzato per stimare il carico tumorale complessivo al basale, in modo da compararlo con le misurazioni successive e determinare così una risposta oggettiva al trattamento. Attualmente sono utilizzati i criteri RECIST 1.1, che consistono nel selezionare le lesioni bersaglio (fino a 5 lesioni in totale e fino a 2 lesioni per organo) e le lesioni non bersaglio. Le lesioni bersaglio vanno misurate, mentre le lesioni non bersaglio vanno solamente menzionate. Il metodo migliore per misurare le lesioni è la TC e la misurazione va eseguita sommando i diametri delle lesioni bersaglio, considerando l'asse lungo per le lesioni non nodali e l'asse corto per le lesioni nodali. I linfonodi patologici, per essere definiti lesioni bersaglio, devono avere l'asse corto ≥ 15 mm. La risposta tumorale oggettiva per le lesioni bersaglio può essere: risposta completa (CR), in caso di scomparsa di tutte le lesioni bersaglio e di riduzione dell'asse corto < 10 mm di eventuali linfonodi; risposta parziale (PR), se c'è una diminuzione del 30% della somma dei diametri delle lesioni bersaglio; malattia progressiva (PD), in caso di aumento del 20% della somma dei diametri delle lesioni bersaglio e un aumento assoluto di almeno 5 mm; malattia stabile (SD), se manca sia un restringimento sufficiente per qualificarsi come risposta parziale sia un aumento sufficiente per qualificarsi come malattia progressiva. La risposta tumorale per le lesioni non bersaglio può essere: risposta completa (CR), in caso di scomparsa di tutte le lesioni non bersaglio, di normalizzazione dei livelli dei marcatori tumorali e di linfonodi con asse corto < 10 mm; malattia progressiva (PD), se c'è progressione inequivocabile delle lesioni non bersaglio; non-CR/non-PD, in caso di persistenza di una o più lesioni non bersaglio e/o di mantenimento dei livelli di marcatori tumorali sopra i normali limiti [49].

I criteri RECIST, però, ampiamente validati per i farmaci citotossici, possono essere fuorvianti nella valutazione della risposta ai trattamenti con farmaci citostatici, come nel caso degli inibitori delle tirosin-chinasi; soprattutto in fase precoce e in presenza di metastasi ossee. Una valida alternativa, in questo caso, potrebbe essere l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata (PET/TC) con ^{18}F -fluoro-2-deossi-2-D-glucosio ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), in quanto la risposta metabolica spesso precede la risposta dimensionale

ed è in grado di differenziare il tessuto tumorale vitale dal tessuto tumorale necrotico. In questo caso, i criteri più utilizzati sono quelli proposti dall'Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC) e i criteri PERCIST ([¹⁸F]FDG-PET/TC Response Criteria In Solid Tumors), che si basano sulle variazioni di captazione del tracciante nelle lesioni [¹⁸F]FDG-avide, misurate dal valore di captazione standardizzato (SUV o SUL) [50].

1.6.6 Lenvatinib

Il Lenvatinib (Lenvima) è un TKI con azione inibitoria verso diversi recettori tirosin-chinasici come VEGFR 1-2-3, FGF 1-2-3-4, PDGFR α , RET e KIT [45; 51; 52]. È stato approvato dalla FDA nel 2015 per il trattamento di pazienti con RR-DTC progressivo, localmente avanzato o metastatico e, successivamente, anche in altri Paesi [52]. La sua approvazione si è basata sullo studio SELECT di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo [51; 52] Il dosaggio raccomandato è di 24 mg al giorno per via orale, ma dovrebbe essere ridotto a 14 mg al giorno nei pazienti con insufficienza renale o epatica grave. I dati disponibili dallo studio SELECT hanno mostrato che Lenvatinib è un'opzione di trattamento efficace e generalmente ben tollerata per i pazienti con RR-DTC [43].

Nello studio SELECT, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere Lenvatinib al dosaggio di 24 mg al giorno o placebo. Nell'analisi primaria, il trattamento con Lenvatinib ha prolungato significativamente la sopravvivenza libera da malattia (PFS) mediana rispetto al placebo. La PFS mediana è stata di 18,3 mesi nei pazienti trattati con Lenvatinib rispetto a 3,6 mesi nel gruppo placebo e il tasso di risposta obiettiva (ORR) per Lenvatinib è stato del 64,8% rispetto a 1,5% del gruppo placebo. Per quanto riguarda la risposta al trattamento valutata con i criteri RECIST, la risposta completa si è verificata nel 1,5% del braccio Lenvatinib rispetto allo 0% del braccio placebo, la risposta parziale nel 63,2% del gruppo Lenvatinib rispetto il 1,5% del gruppo placebo e la malattia stabile nel 23% del gruppo Lenvatinib contro il 54,2% del gruppo placebo. Il profilo di sicurezza e tollerabilità è stato considerato gestibile. Nei pazienti che hanno partecipato allo studio SELECT si sono verificati eventi avversi di ogni grado nel 97,3% del gruppo Lenvatinib rispetto al 59,5% del

gruppo placebo. Gli eventi avversi più frequenti riscontrati nello studio SELECT sono riportati nella tabella 2. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 75,9% dei pazienti Lenvatinib rispetto al 9,9% del gruppo placebo. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 30,3% del gruppo Lenvatinib rispetto al 6,1% del gruppo placebo. Gli eventi avversi che hanno portato al decesso si sono verificati nel 7,7% dei pazienti trattati con Lenvatinib rispetto al 4,6% di quelli trattati con placebo, con il 2,3% di quelli che si sono verificati nel gruppo Lenvatinib considerati correlati al trattamento [52].

Studio SELECT		
	Lenvatinib	Placebo
Eventi avversi (tutti i gradi)	%	%
<u>Ipertensione arteriosa</u>	67,8	9,2
<u>Diarrea</u>	59,4	8,4
<u>Astenia</u>	59,0	27,5
<u>Diminuzione dell'appetito</u>	50,2	11,5
<u>Perdita di peso</u>	46,4	9,2
<u>Nausea</u>	41,0	13,7
<u>Stomatite</u>	35,6	3,8
<u>Eritrodisestesia palmo-plantare</u>	31,8	8,0
<u>Proteinuria</u>	31,0	1,5

Tab. 2 Eventi avversi più frequenti riscontrati nello studio SELECT [52].

Un'analisi aggiornata dell'efficacia del Lenvatinib nello studio SELECT ha mostrato una PFS mediana prolungata di 19,4 mesi nel gruppo Lenvatinib rispetto a 3,7 mesi nel gruppo placebo, con una PFS mediana di 33,1 mesi se i dati fossero limitati ai soli pazienti

responsivi. In una successiva sottoanalisi dello studio SELECT, è stata riscontrata una sopravvivenza globale significativamente più lunga rispetto al placebo solo nei pazienti più anziani (>65 anni) trattati con Lenvatinib. Anche studi di vita reale hanno confermato l'efficacia del farmaco, sebbene in misura significativamente inferiore rispetto allo studio SELECT, dato che la maggioranza delle coorti presentava una PFS < 15 mesi. Questa differenza è spiegata dal fatto che, negli studi di vita reale, i pazienti inclusi avevano tumori in stadi più avanzati, avevano effettuato trattamenti più pesanti ed erano affetti da più comorbidità, il che non avrebbe permesso loro di essere arruolati nello studio SELECT [45].

Come anticipato, la tempistica ottimale per iniziare il trattamento con TKI è ancora controversa. Lo studio di Fukuda et al., analizzando in maniera retrospettiva 59 pazienti RR-DTC trattati con Lenvatinib, ha sviluppato un algoritmo semplificato, basato su un sistema a punteggio, per aiutare i medici nella scelta del momento ideale in cui iniziare tale terapia. I parametri clinici che sono stati presi in considerazione sono stati età (≤ 65 vs. > 65), sintomatologia correlata al tumore (asintomatico vs. sintomatico), istologia (PTC vs. FTC o istotipo poco differenziato), siti metastatici (solo polmonare vs. extrapolmonare), rapporto neutrofili/linfociti (≤ 3 vs. > 3), dimensioni metastasi polmonari (< 10 mm vs. ≥ 10 mm), dimensioni del tumore al basale (≤ 40 mm vs. > 40 mm) e tempo di raddoppio del volume del tumore (> 1 anno vs. ≤ 1 anno). In base alla somma (1 punto per ogni parametro positivo) i pazienti sono stati classificati nei gruppi: a basso rischio (punteggio 0-2), a rischio intermedio (punteggio 3-5) e ad alto rischio (punteggio 6-8). Dai risultati si evince che l'inizio del trattamento ottimale è prima che il paziente diventi ad alto rischio, in particolare quando il paziente rientra nel gruppo a rischio intermedio. Il paziente a basso rischio, invece, potrebbe non trarre il massimo beneficio nell'iniziare la terapia se consideriamo gli eventi avversi non indifferenti del farmaco, la diminuzione della qualità di vita a breve termine, le visite aggiuntive e il costo. Il paziente ad alto rischio, al contrario, potrebbe non ricevere completamente i benefici perché ha già una prognosi negativa [53].

Per quanto riguarda il MTC, il trattamento con Lenvatinib non ha mai raggiunto l'approvazione. In assenza di terapie efficaci però, data la sua efficacia consolidata in uno studio di fase II e in altri rapporti, potrebbe essere usato come farmaco off-label nei casi di

MTC metastatico avanzato che continuano a progredire dopo terapia convenzionale [54]. Lenvatinib non è stato approvato neanche per il ATC ma, dopo un'attenta valutazione del caso, può essere richiesto per un uso compassionevole [55].

1.6.7 Cabozantinib

Il Cabozantinib (Cabometyx e Cometriq) è un TKI biodisponibile per via orale, con azione inibitoria verso diversi recettori tirosin-kinasici come VEGFR 1-2-3, MET, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FTL-3 e TIE-2 [56]. È stato approvato nel 2012 per il trattamento del MTC, sulla base dello studio EXAM di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo [56; 57] La dose raccomandata è di 140 mg una volta al giorno, somministrata per via orale [58].

Lo studio EXAM ha valutato l'efficacia di Cabozantinib in pazienti con MTC localmente avanzato o metastatico non resecabile. I pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere, tramite somministrazione orale, Cabozantinib al dosaggio di 140 mg al giorno o placebo [56; 57]. Nell'analisi primaria, la PFS mediana è stata di 11,2 mesi nel gruppo Cabozantinib rispetto a 4,0 mesi nel gruppo placebo. La PFS a un anno è stata il 47% nel gruppo di trattamento rispetto al 7,2% del gruppo placebo. L'ORR è stato del 28% nel gruppo Cabozantinib rispetto allo 0% del gruppo placebo, con una durata di risposta di 14,6 mesi, simile sia nei pazienti con mutazione RET che in quelli senza la mutazione RET [57]. Nell'analisi primaria non è stato documentato un miglioramento significativo della OS, se non nel sottogruppo di pazienti con mutazione RET. In un'analisi aggiornata, è stata osservata una sopravvivenza globale (OS) mediana di 26,6 mesi nel gruppo Cabozantinib rispetto a 21,1 mesi nel gruppo placebo, ma non è stata una differenza statisticamente significativa [56]. La valutazione dei livelli di calcitonina e CEA a 12 settimane dall'inizio del trattamento ha mostrato una diminuzione in media del 45% nel braccio Cabozantinib contro un aumento del 57% nel braccio placebo [57]. In un'analisi aggiornata, è stato osservato che il 25% dei pazienti ha ricevuto Cabozantinib per più di 2 anni, sebbene per la maggior parte dei pazienti siano state necessarie riduzioni della dose. Gli eventi avversi, di ogni grado e di grado ≥ 3 , che si sono verificati nei pazienti che hanno partecipato allo studio

EXAM, sono riportati nella tabella 3. Gli eventi avversi gravi più frequenti che sono stati riscontrati nel gruppo trattato con Cabozantinib sono stati: polmonite (4,2% contro 3,7% del gruppo placebo), embolia polmonare (3,3% contro 0%), ipocalcemia (2,8% contro 0,9%), disfagia (2,3% contro 1,8%), ipertensione arteriosa (2,3% contro 0%) e ascesso polmonare (2,3% contro 0%) [56].

Studio EXAM				
Eventi avversi	Cabozantinib N = 214		Placebo N = 109	
	Tutti i gradi	Grado ≥ 3	Tutti i gradi	Grado ≥ 3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<u><i>Diarrea</i></u>	150 (70.1)	46 (21,5)	39 (35,8)	2 (1.8)
<u><i>Perdita di peso</i></u>	124 (57,9)	21 (9.8)	12 (11.0)	0
<u><i>Eritrodisestesia palmo-plantare</i></u>	113 (52,8)	27 (12,6)	2 (1.8)	0
<u><i>Diminuzione dell'appetito</i></u>	105 (49,1)	15 (7.0)	17 (15,6)	1 (0.9)
<u><i>Nausea</i></u>	100 (46,7)	4 (1,9)	23 (21.1)	0
<u><i>Affaticamento</i></u>	91 (42,5)	21 (9.8)	33 (30,3)	3 (2.8)
<u><i>Disgeusia</i></u>	75 (35,0)	1 (0,5)	6 (5.5)	0
<u><i>Cambiamenti di colore dei capelli</i></u>	73 (34,1)	1 (0,5)	1 (0.9)	0
<u><i>Ipertensione</i></u>	70 (32,7)	19 (8,9)	5 (4.6)	0
<u><i>Stomatite</i></u>	64 (29,9)	5 (2.3)	3 (2.8)	0
<u><i>Stipsi</i></u>	60 (28,0)	0	6 (5.5)	0
<u><i>Vomito</i></u>	56 (26,2)	5 (2.3)	2 (1.8)	1 (0.9)
<u><i>Mucosite</i></u>	54 (25,2)	7 (3.3)	4 (3.7)	0
<u><i>Astenia</i></u>	53 (24,8)	14 (6.5)	16 (14,7)	2 (1.8)
<u><i>Aumento ALT</i></u>	52 (24.3)	11 (5.1)	6 (5.5)	2 (1.8)
<u><i>Aumento AST</i></u>	51 (23,8)	4 (1,9)	6 (5.5)	0
<u><i>Ipocalcemia</i></u>	51 (23,8)	23 (10.7)	5 (4.6)	0
<u><i>Rush cutaneo</i></u>	49 (22,9)	2 (0.9)	11 (10.1)	0

Tab. 3 Eventi avversi più frequenti, di ogni grado e di grado ≥ 3, riscontrati nello studio EXAM [56].

Successivamente, nel 2021, Cabozantinib è stato approvato per il trattamento di pazienti con DTC localmente avanzato o metastatico, andati incontro a progressione dopo precedente terapia mirata al VEGFR con un altro TKI (Sorafenib o Lenvatinib), refrattari o non idonei a terapia con iodio radioattivo (RAI). L'approvazione si è basata sui risultati dello studio COSMIC-311, di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo [38]. La dose raccomandata è di 60 mg una volta al giorno, somministrata per via orale [59].

Nello studio COSMIC-311, i pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere, per via orale, Cabozantinib al dosaggio di 60 mg al giorno o placebo. Nell'analisi aggiornata, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nel gruppo trattato con Cabozantinib rispetto al placebo, con una PFS mediana di 11,0 mesi nel gruppo Cabozantinib rispetto a 1,9 mesi nel gruppo placebo. Nell'analisi primaria, l'ORR nei primi 100 pazienti randomizzati non è stato statisticamente significativo, mentre nell'analisi aggiornata è stata del 18% nel gruppo Cabozantinib rispetto allo 0% nel gruppo controllo. Il profilo di sicurezza è stato coerente rispetto ai precedenti studi clinici [38]. Gli eventi avversi più frequenti, di ogni grado e di grado ≥ 3 , riscontrati nello studio COSMIC-311, sono riportati nella tabella 4.

Studio COSMIC-311		
	Cabozantinib	Placebo
Evento avverso (tutti i gradi)	%	%
<u>Diarrea</u>	62	3
<u>Eritrodisestesia palmo-plantare</u>	47	1
<u>Ipertensione arteriosa</u>	32	3
Evento avverso (grado ≥ 3)	%	%
<u>Ipertensione arteriosa</u>	12	2
<u>Eritrodisestesia palmo-plantare</u>	10	0
<u>Astenia</u>	9	0

Tab. 4 Eventi avversi più frequenti, di ogni grado e di grado ≥ 3 , riscontrati nello studio COSMIC-311 [60].

1.6.8 Sorafenib

Il Sorafenib (Nexavar) è un TKI con azione inibitoria nei confronti di più recettori tirosin-chinasici, tra cui RET, c-RAF, VEGFR, Flt3, c-KIT, BRAFV600E, PDGFR β . È stato approvato per il trattamento del DTC metastatico nel 2013 dalla FDA e nel 2014 dall'EMA. Diversi studi di fase II hanno dimostrato che l'utilizzo di Sorafenib aumenta la PFS; ciò ha portato allo sviluppo dello studio DECISION, di fase III, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, con lo scopo di valutare l'efficacia di Sorafenib in pazienti con DTC localmente avanzato o metastatico, refrattario alla terapia con radio-iodio [48]. La dose raccomandata è di 400 mg due volte al giorno, somministrata per via orale [61].

Nello studio DECISION, i pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere Sorafenib alla dose di 400 mg, per via orale, due volte al giorno o placebo. Si è osservato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, con una mediana di 10,8 mesi nel gruppo Sorafenib rispetto a 5,8 mesi nel gruppo placebo. Il tasso di controllo della malattia (DCR) è stato del 54,1% nel gruppo trattato con Sorafenib rispetto al 33,8% del gruppo placebo; l'ORR è stato del 12,2% nel gruppo trattato con Sorafenib rispetto allo 0,5% del gruppo placebo [62]. È interessante notare che i livelli di tireoglobulina, nei pazienti trattati con Sorafenib, hanno subito una diminuzione iniziale, seguita da ulteriore diminuzione, stabilità o innalzamento in base alla successiva risposta, rispettivamente parziale, stabile o progressione di malattia. Sebbene anche altri studi abbiano mostrato una correlazione tra risposta radiologica al trattamento con Sorafenib e livelli di tireoglobulina, l'utilizzo di questo marcatore per il monitoraggio della terapia non è chiaro. Inoltre, dopo 1-2 anni di trattamento, i pazienti che hanno avuto una risposta parziale o una malattia stabile vanno incontro a resistenza farmacologica e sussiste la necessità di interrompere la somministrazione e passare all'utilizzo di un altro TKI [48]. Gli eventi avversi più frequenti, di ogni grado, di grado 3 e di grado 4, riscontrati nello studio DECISION, sono riportati nella tabella 5.

Eventi avversi	Sorafenib (n=207)			Placebo (n=209)		
	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
<u>Eritrodisestesia palmo-plantare</u>	158 (76,3)	42 (20,3)	–	20 (9,6)	0	–
<u>Diarrea</u>	142 (68,6)	11 (5,3)	1 (0,5)	32 (15,3)	2 (1,0)	0
<u>Alopecia</u>	139 (67,1)	–	–	16 (7,7)	–	–
<u>Rush cutaneo</u>	104 (50,2)	10 (4,8)	0	24 (11,5)	0	0
<u>Astenia</u>	103 (49,8)	11 (5,3)	1 (0,5)	53 (25,4)	3 (1,4)	0
<u>Perdita di peso</u>	97 (46,9)	12 (5,8)	–	29 (13,9)	2 (1,0)	–
<u>Ipertensione arteriosa</u>	84 (40,6)	20 (9,7)	0	26 (12,4)	5 (2,4)	0
<u>Anoressia</u>	66 (31,9)	5 (2,4)	0	10 (4,8)	0	0
<u>Mucosite</u>	48 (23,2)	1 (0,5)	1 (0,5)	7 (3,3)	0	0
<u>Prurito</u>	44 (21,3)	2 (1,0)	–	22 (10,5)	0	–
<u>Nausea</u>	43 (20,8)	0	0	24 (11,5)	0	0
<u>Ipocalcemia</u>	39 (18,8)	12 (5,8)	7 (3,4)	10 (4,8)	1 (0,5)	2 (1,0)

Tab. 5 Eventi avversi più frequenti, di ogni grado, di grado 3 e di grado 4, riscontrati nello studio DECISION [62].

1.6.9 Vandetanib

Il Vandetanib (Caprelsa) è un TKI biodisponibile per via orale con azione inibitoria verso più recettori delle tirosin-chinasi, tra cui RET, VEGFR2, EGFR. La dose giornaliera da utilizzare è di 300 mg [63]. È stato approvato dalla FDA nel 2011, per il trattamento dei pazienti con MTC metastatico o non resecabile [64], sulla base dello studio ZETA di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo [65]. La dose raccomandata è di 300 mg una volta al giorno, somministrata per via orale [66].

Nello studio ZETA sono stati arruolati 331 pazienti con MTC ereditario o sporadico, non resecabile o metastatico, a cui è stato somministrato Vandetanib al dosaggio di 300 mg al giorno. Il tasso di PFS a 6 mesi è stato dell'83% nel gruppo Vandetanib contro il 63% del gruppo placebo. L'ORR è stato del 45% nel gruppo Vandetanib rispetto al 13% del gruppo placebo. Il tasso di controllo della malattia (DCR) a 24 settimane è stato del 87% nel gruppo Vandetanib rispetto al 71% del gruppo placebo. Il tasso di risposta biochimica è stato migliore per Vandetanib rispetto al placebo (69% vs. 3% per calcitonina e 52% vs. 2% per CEA). A un follow-up mediano di 24 mesi, la PFS mediana non è stata raggiunta con Vandetanib ed è stata di 19,3 mesi con placebo [65]. Gli eventi avversi più frequenti, di ogni grado e di grado ≥ 3 , riscontrati nello studio ZETA, sono riportati nella tabella 6.

Vandetanib è stato anche valutato nel trattamento di 145 pazienti con PTC o FTC con lo studio ZACTHYF di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. In questo studio è migliorata la PFS, con 11 mesi nel gruppo Vandetanib contro 5,8 mesi nel gruppo placebo, ma non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il tasso di risposta obiettiva (ORR), nel tasso di controllo della malattia a 6 mesi o nell'OS [63].

Studio ZETA		
	Vandetanib (n = 231)	Placebo (n = 99)
Eventi avversi (tutti i gradi)	n (%)	n (%)
<u><i>Diarrea</i></u>	130 (56)	26 (26)
<u><i>Rash cutaneo</i></u>	104 (45)	11 (11)
<u><i>Nausea</i></u>	77 (33)	16 (16)
<u><i>Ipertensione arteriosa</i></u>	73 (32)	5 (5)
<u><i>Mal di testa</i></u>	59 (26)	9 (9)
<u><i>Astenia</i></u>	55 (24)	23 (23)
Evento avverso (grado ≥ 3)	n (%)	n (%)
<u><i>Diarrea</i></u>	25 (11)	2 (2)
<u><i>Ipertensione arteriosa</i></u>	20 (9)	0 (0)
<u><i>Allungamento dell'intervallo QT</i></u>	18 (8)	1 (1)
<u><i>Astenia</i></u>	13 (6)	1 (1)

Tab. 6 Eventi avversi più frequenti, di ogni grado e di grado ≥ 3, riscontrati nello studio ZETA [65].

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare, nella reale pratica clinica, i benefici e la tollerabilità di alcuni importanti farmaci utilizzati nel trattamento del tumore tiroideo: gli inibitori delle tirosin-chinasi. I benefici sono stati valutati esaminando la risposta alla terapia e la tendenza alla progressione. La tollerabilità, invece, è stata valutata osservando la dose somministrata e gli effetti collaterali associati e, successivamente, identificando la dose più adeguata a permettere ai pazienti di proseguire la terapia mantenendo una buona qualità di vita.

3. LIMITI DELLO STUDIO

Il limite principale dello studio risiede nell'esiguo numero di pazienti inclusi e in particolare nell'impossibilità di averli seguiti tutti per l'intera durata del trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi, fino al verificarsi di progressione di malattia. Un altro limite è costituito dalla mancanza di alcuni dati di follow-up, come le immagini TC e i valori di tireoglobulina, calcitonina e CEA.

4. MATERIALI E METODI

Il presente studio è stato condotto nel periodo tra maggio 2024 e settembre 2024. I pazienti coinvolti nello studio sono stati arruolati scegliendo tra i casi di tumore alla tiroide afferenti all'ambulatorio della tiroide della Clinica di Endocrinologia dell'azienda ospedaliera universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, tra l'anno 1984 e il 2024. L'elenco dei nominativi è stato stilato utilizzando il registro degli accessi ambulatoriali e includendo i pazienti che, durante il periodo di studio, erano in trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi. I pazienti erano seguiti mediante un follow-up caratterizzato da visita endocrinologica, TC ed esami ematochimici annuali. I dati utilizzati nel presente studio sono stati estrapolati consultando le cartelle cliniche, la documentazione portata alle visite e i database degli esami ematochimici e degli esami di imaging. In particolare, la documentazione visionata poteva comprendere il referto dell'esame citologico da agoaspirato, il referto dell'esame istologico da campione chirurgico, le lettere di dimissione dopo terapia RM, le lettere di dimissione dei ricoveri e le lettere delle visite ambulatoriali. Gli esami ematochimici su cui è stata posta particolare attenzione sono stati differenti in base al tipo di tumore tiroideo: per quanto concerne la sorveglianza dei tumori a origine dalle cellule follicolari (ovvero PTC e FTC) sono stati controllati i valori di tireoglobulina e di anticorpi anti-tireoglobulina, mentre per quanto riguarda la sorveglianza di quelli a origine dalle cellule C (ovvero MTC) sono stati controllati i livelli di calcitonina e CEA. Gli esami di imaging visionati comprendevano l'ecografia del collo, la TC/PET (total body), la TC (collo, torace, addome) e, in alcuni casi, la RMN. Le TC sono state eseguite nella maggior parte dei casi sia senza che con somministrazione di mezzo di contrasto iodato endovena, ad eccezione dei casi in cui il paziente era allergico al mezzo di contrasto.

Per ogni inibitore delle tirosin-chinasi sono stati valutati benefici e tollerabilità. È stata posta attenzione anche in merito alla linea di terapia con cui veniva utilizzato il farmaco. I benefici sono stati valutati studiando la risposta alla terapia e la tendenza alla progressione, confrontando i dati antecedenti con quelli successivi all'introduzione della terapia. Per tendenza alla progressione intendiamo la sopravvivenza libera da malattia (PFS), cioè l'intervallo di tempo in cui non si osserva progressione di malattia. Nello specifico, per gli istotipi DTC sono state studiate le immagini TC e i valori di tireoglobulina, e per l'istotipo MTC sono state studiate le immagini TC e i valori di calcitonina e CEA. La tollerabilità è

stata valutata, per tutti gli istotipi, tramite il monitoraggio degli effetti collaterali. È stata considerata la dose di farmaco somministrata all'inizio del trattamento e le successive riduzioni di dose, necessarie ogni qualvolta si verificavano effetti collaterali intollerabili.

5. RISULTATI

5.1 Pazienti selezionati

Sono stati arruolati 13 pazienti affetti da carcinoma tiroideo e in terapia con inibitori delle tirosin-chinasi, 8 uomini (61,5%) e 5 donne (38,5%).

Considerando i diversi tipi istologici di tumore tiroideo, 8 pazienti (61,5%) sono affetti da DTC e 5 pazienti (38,5%) da MTC. Nello specifico, tra quelli con DTC, in 5 pazienti (38,5%) è stato diagnosticato il PTC, in 1 paziente (7,7%) il FTC e in 2 pazienti (15,4%) non si dispone di esame istologico, poiché non operati, sebbene il risultato dell'esame citologico da agoaspirato sia riferibile a PTC. Tra i pazienti con MTC, in 2 casi (15,4%) è stata rilevata, nel contesto del tessuto circostante, l'ulteriore presenza di PTC; in 1 caso (7,7%) è stata rilevata la positività per la mutazione RET, consentendo la diagnosi di MEN2A. Durante il periodo di studio, 3 pazienti (23,1%) sono deceduti.

L'età media alla diagnosi, considerando tutti gli istotipi, è stata di 61,5 anni; in particolare, nel MTC è stata di 60,2 anni, nel PTC è stata di 59,8 anni, nel FTC è stata di 51 anni e nei tumori metastatici non operabili è stata di 74,5 anni. È stato rilevato anche un caso con esordio precoce, a 19 anni, che interessa l'unica paziente affetta da MEN2A.

Al momento di iniziare il trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi, la malattia era estesa ai polmoni in 10 pazienti (76,9%), ai linfonodi in 9 pazienti (69,2%), alle ossa in 4 pazienti (30,8%), al fegato in 3 pazienti (23,1%), alla pleura in 2 pazienti (15,4%), ai surreni in 1 paziente (7,7%).

N° CASO CLINICO	SESSO	ISTOTIPO	ANNI ALLA DIAGNOSI
1	M	FTC	51
2	F	MTC	79
3	M	PTC	45
4	M	MTC	66
5	M	PTC	71
6	F	PTC non operato	83
7	M	PTC non operato	66
8	F	MTC	62
9	M	MTC	75
10	F	MTC	19
11	M	PTC	65
12	F	PTC	54
13	M	PTC	64

Tab. 7 Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti selezionati. PTC, carcinoma papillare della tiroide; FTC, carcinoma follicolare della tiroide; MTC, carcinoma midollare della tiroide.

<i>N° CASO CLINICO</i>	<i>ISTOTIPO</i>	<i>VARIANTE</i>	<i>DIFFERENZIAMENTO</i>	<i>MULTIFOCALITÀ</i>	<i>LATERALITÀ</i>	<i>STADIO</i>
3	PTC	Sclerosante				
5	PTC	Micropapillare, solida e hobnail	Scarsamente (G3)	Sì	Bilaterale	T3aN1bM0
11	PTC	Classica		Sì	Bilaterale	T4N1Mx
12	PTC	Classica		No	Dx	T3N0Mx
13	PTC		Ben (G1)	No	Sx e istmo	T2N1M1

Tab. 8 Caratteristiche cliniche e istologiche dei PTC nei pazienti selezionati.

<i>N° CASO CLINICO</i>	<i>ISTOTIPO</i>	<i>VARIANTE</i>	<i>DIFFERENZIAMENTO</i>	<i>MULTIFOCALITÀ</i>	<i>LATERALITÀ</i>	<i>STADIO</i>
1	FTC	Estesamente invasivo	Scarsamente (G3)	No	Sx	T3NxMx

Tab. 9 Caratteristiche cliniche e istologiche dei FTC nei pazienti selezionati.

<i>N° CASO CLINICO</i>	<i>ISTOTIPO</i>	<i>VARIANTE</i>	<i>DIFFERENZIAMENTO</i>	<i>MULTIFOCALITÀ</i>	<i>LATERALITÀ</i>	<i>STADIO</i>
2	MTC			No	Sx	T1bN1bM0
4	MTC					
8	MTC			Sì	Bilaterale	
9	MTC					
10	MTC					

Tab. 10 Caratteristiche cliniche e istologiche dei MTC nei pazienti selezionati.

N° CASO CLINICO	ESTENSIONE MALATTIA	PROGRESSIONE MALATTIA	PROGRESSIONE MALATTIA
1	Polmoni e surrene	Aumento dimensioni metastasi polmone	Comparsa metastasi polmone, pleura, linfonodo, surrene e ossa
2	-		
3	Linfonodi, polmoni e pleura	Aumento dimensioni metastasi pleura	Comparsa metastasi polmone, linfonodi, pleura e fegato
4	Polmoni		
5	Linfonodi, fegato e ossa		
6	Tiroide, linfonodi, polmoni e ossa		
7	Tiroide, polmoni e ossa		
8	Linfonodi		
9	Linfonodi, polmoni e fegato		
10	Linfonodi, polmoni, fegato, ossa		
11	Linfonodi e polmoni		
12	Linfonodi e polmoni		
13	Linfonodi, polmoni e pleura		

Tab. 11 Estensione di malattia valutata prima di iniziare la terapia di prima linea con inibitori delle tirosin-chinasi; progressione di malattia che ha determinato l'inizio della terapia di seconda linea con inibitori delle tirosin-chinasi; ulteriore progressione di malattia che ha determinato l'inizio della terapia di terza linea con inibitori delle tirosin-chinasi.

5.2 Strategie terapeutiche

L'intervento di *tiroidectomia totale con linfoadenectomia* è stato eseguito in 11 pazienti (84,6%). La *terapia RM*, considerando esclusivamente i 6 pazienti affetti da carcinoma tiroideo a origine dalle cellule follicolari e sottoposti a chirurgia che potevano beneficiare di tale trattamento, è stata somministrata a 5 pazienti (83,3%); la dose totale media di iodio radioattivo utilizzata è stata di 672,4 mCi. La *linfoadenectomia* delle sospette metastasi linfonodali è stata eseguita in 3 pazienti (23,1%). La *radioterapia a fasci esterni* è stata eseguita in 5 pazienti (38,46%): 1 paziente affetto da MTC, 2 pazienti affetti da PTC e 2 pazienti con PTC non operati. Nello specifico, il paziente con MTC è stato trattato con due cicli di radioterapia su linfoadenopatia; i 2 pazienti con PTC rispettivamente con un ciclo e cinque cicli di radioterapia su linfoadenopatie; i 2 pazienti con malattia non operabile con un ciclo ciascuno di radioterapia sulle metastasi ossee.

Per quanto riguarda la *terapia con inibitori delle tirosin-chinasi*, nel presente studio sono stati utilizzati i seguenti farmaci: Lenvatinib, Cabozantinib, Sorafenib e Vandetanib. Il Lenvatinib è stato somministrato a 8 pazienti (61,5%), il Cabozantinib a 6 pazienti (46,2%), il Sorafenib a 1 paziente (7,7%) e il Vandetanib a 1 paziente (7,7%). In particolare, il Lenvatinib è stato utilizzato come prima linea di trattamento in 7 pazienti, come seconda linea in 1 paziente e come terza linea in 1 paziente; il Cabozantinib è stato utilizzato come prima linea di trattamento in 4 pazienti, come seconda linea in 1 paziente e come terza linea in 1 paziente; il Sorafenib è stato utilizzato solo come prima linea di trattamento in 1 paziente; il Vandetanib è stato utilizzato solo come prima linea di trattamento in 1 paziente. I dosaggi giornalieri a cui sono stati utilizzati i diversi farmaci sono stati: per Lenvatinib 20 mg, 14 mg, 10 mg o 4 mg; per Cabozantinib 60 mg, 40 mg o 20 mg; per Vandetanib 300 mg, 200 mg o 100 mg; per Sorafenib 800 mg o 400 mg.

Di tutti i pazienti inclusi nello studio, 10 pazienti (76,9%) sono tuttora in trattamento di prima linea con inibitori delle tirosin-chinasi. Dei 3 pazienti che non sono in trattamento, 2 sono deceduti dopo avere intrapreso la terza linea di trattamento, mentre per 1 paziente è stato necessario interrompere definitivamente il trattamento con Lenvatinib dopo pochi giorni di utilizzo, in seguito al manifestarsi di fibrillazione atriale; in seguito, è deceduto anche questo paziente.

I 5 pazienti con diagnosi di PTC hanno tutti intrapreso il trattamento di prima linea con Lenvatinib; 4 di essi proseguono tuttora la terapia, mentre 1 paziente è passato al trattamento di seconda linea con Cabozantinib, successivamente al trattamento di terza linea nuovamente con Lenvatinib ed è poi deceduto.

Dei 5 pazienti con diagnosi di MTC, 4 di essi hanno intrapreso il trattamento di prima linea con Cabozantinib e proseguono tuttora la terapia; 1 paziente ha intrapreso il trattamento di prima linea con Vandetanib e prosegue tuttora la terapia.

Il paziente con diagnosi di FTC ha iniziato il trattamento di prima linea con Sorafenib, successivamente è passato al trattamento di seconda linea con Lenvatinib e, infine, al trattamento di terza linea con Cabozantinib ed è poi deceduto.

I pazienti affetti da malattia metastatica non operabile hanno iniziato il trattamento di prima linea con Lenvatinib; solo una paziente prosegue tuttora la terapia; per l'altro paziente è stato necessario interrompere definitivamente il trattamento in seguito alla comparsa di fibrillazione atriale e, in seguito, è deceduto.

N° CASO CLINICO	TIROIDECTOMIA E LINFOADENECTOMIA	TERAPIA RM	LINFOADENECTOMIA DELLE SOSPETTE METASTASI LINFONODALI	RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI	TKI
1	Sì	Sì	Sì	NO	Sorafenib Lenvatinib Cabozantinib
2	Sì	NO	NO	NO	Cabozantinib
3	Sì	Sì	NO	NO	Lenvatinib Cabozantinib Lenvatinib
4	Sì	NO	Sì	NO	Cabozantinib
5	Sì	NO	Sì	Sì	Lenvatinib
6	NO	NO	NO	Sì	Lenvatinib
7	NO	NO	NO	Sì	Lenvatinib
8	Sì	NO	NO	NO	Cabozantinib
9	Sì	NO	NO	Sì	Cabozantinib
10	Sì	NO	NO	NO	Vandetanib
11	Sì	Sì	NO	NO	Lenvatinib
12	Sì	Sì	NO	NO	Lenvatinib
13	Sì	Sì	NO	Sì	Lenvatinib

Tab. 12 Trattamenti a cui sono stati sottoposti i pazienti selezionati. RM, radiometabolica; TKI, inibitore tirosin-chinasi.

5.3 Risposta alla terapia

La risposta è stata valutata fondamentale confrontando le immagini TC precedenti e successive all'introduzione della terapia. È stata considerata anche la variazione dei valori di tireoglobulina, per quanto riguarda i pazienti con DTC, e di calcitonina e CEA, per quanto riguarda i pazienti con MTC.

Considerando tutti i farmaci utilizzati in tutte le linee di trattamento, in 7 casi (41,2%) è stata osservata un'iniziale riduzione della dimensione delle metastasi, in 2 pazienti (11,8%) un'iniziale stabilità e in 1 paziente (5,9%) l'aumento. Precisiamo che 2 tra i 7 casi in cui è stata osservata un'iniziale riduzione fanno riferimento allo stesso paziente, per quanto riguarda le prime due linee di terapia. Non abbiamo dati di confronto in 4 pazienti (23,5%). In 3 casi (17,6%) non abbiamo valutato la risposta a causa della breve durata di terapia, con 2 tra i 3 casi che fanno riferimento allo stesso paziente, per quanto riguarda la prima e la terza linea di terapia.

Considerando la prima linea di trattamento, osserviamo che in 5 pazienti (38,5%) si è verificata una iniziale riduzione delle dimensioni delle metastasi, in 2 pazienti (15,4%) inizialmente è stata mantenuta la stabilità, in 1 paziente (7,7%) un aumento, mentre non abbiamo dati di confronto in 3 pazienti (23,1%) e in 2 pazienti (15,4%) non abbiamo valutato la risposta a causa della breve durata di terapia.

Considerando la seconda linea di trattamento, osserviamo che nei 2 pazienti (100%) si è verificata una iniziale riduzione delle dimensioni delle metastasi.

Considerando la terza linea di trattamento, osserviamo che in 1 paziente (50%) è stata mantenuta una iniziale stabilità delle dimensioni delle metastasi, mentre in 1 paziente (50%) non abbiamo valutato la risposta a causa della breve durata di terapia.

Considerando, invece, l'istotipo, in 2 pazienti (40%) con MTC si è verificata la riduzione delle dimensioni delle metastasi e in 2 pazienti (40%) la stabilità; per 1 paziente (20%) non abbiamo dati di confronto. Nei pazienti con DTC, in 5 casi (41,7%) si è verificata la riduzione, in 1 caso (8,3%) la stabilità e in 1 caso (8,3%) l'aumento; in 2 casi (16,7%) non abbiamo dati di confronto, mentre in 3 casi (25%) non abbiamo valutato la risposta a causa della breve durata di terapia.

5.3.1 Trattamento con Lenvatinib

Per quanto riguarda il Lenvatinib, abbiamo a disposizione i dati inerenti agli esami di imaging di 4 casi su 9 in cui è stato utilizzato. Osserviamo che in 3 pazienti (33,3%) inizialmente si è verificata la riduzione delle dimensioni delle metastasi e, successivamente, è stata mantenuta una sostanziale stabilità; in 1 paziente (11,1%) è stato osservato un aumento. Precisiamo che 1 tra pazienti in cui si è verificata la riduzione con successiva stabilità delle dimensioni delle metastasi, è andato successivamente incontro a progressione di malattia. Non abbiamo dati di confronto in 2 pazienti (22,2%). 3 casi (33,3%) non sono stati considerati a causa della breve durata di terapia, con 2 tra i 3 casi che fanno riferimento allo stesso paziente, per quanto riguarda la prima e la terza linea di terapia.

La variazione dei valori di tireoglobulina può essere valutata in 3 casi su 9. In 2 casi (22,2%) è stata mantenuta una sostanziale stabilità, mentre in 1 caso (11,1%) c'è stata una iniziale riduzione e un successivo aumento progressivo. Non abbiamo dati di confronto in 4 casi (44,4%), mentre 2 casi (22,2%) non sono stati considerati a causa della breve durata di terapia.

5.3.2 Trattamento con Cabozantinib

Per quanto riguarda il Cabozantinib, abbiamo a disposizione i dati inerenti agli esami di imaging di 5 pazienti su 6 che lo hanno utilizzato. Osserviamo che in 3 pazienti (50%) inizialmente si è verificata la riduzione delle dimensioni delle metastasi; successivamente, in 2 di questi pazienti è stata mantenuta una sostanziale stabilità, mentre nell'altro paziente non si hanno ancora ulteriori dati a riguardo. In 2 pazienti (33,3%) inizialmente non è stata osservata una riduzione sebbene si sia mantenuta la stabilità, fino al momento in cui si è verificata progressione di malattia. Non abbiamo dati di confronto per 1 pazienti (16,7%).

La variazione dei valori di tireoglobulina può essere valutata in 2 pazienti su 2 con DTC. Osserviamo una iniziale riduzione in 1 paziente (50%) e una sostanziale stabilità nell'altro

paziente (50%). La variazione dei valori di calcitonina e CEA può essere valutata in tutti i 4 con MTC. Osserviamo la riduzione in 4 pazienti (100%).

5.3.3 Trattamento con Sorafenib

Per quanto riguarda il Sorafenib, nell'unico paziente in trattamento è stata osservata una iniziale riduzione delle dimensioni delle metastasi e una successiva stabilità, fino al momento in cui si è verificata la progressione di malattia; anche i valori della tireoglobulina hanno subito una iniziale riduzione.

5.3.4 Trattamento con Vandetanib

Per quanto riguarda il Vandetanib, nell'unica paziente in trattamento è stata osservata la stabilità delle dimensioni delle metastasi; anche i valori di calcitonina e CEA si sono mantenuti inizialmente stabili, per poi aumentare gradualmente.

***N° CASO DIMENSIONI METASTASI ALLA TC VALORI TIREOGLOBULINA
CLINICO***

<i>1</i>	Riduzione	Riduzione
----------	-----------	-----------

Tab. 14 Valutazione della risposta dopo somministrazione di Sorafenib mediante osservazione delle dimensioni delle metastasi alla TC e dei valori di tireoglobulina.

***N° CASO DIMENSIONI METASTASI ALLA TC VALORI CALCITONINA E CEA
CLINICO***

<i>10</i>	Stabilità	Stabili
-----------	-----------	---------

Tab. 15 Valutazione della risposta dopo somministrazione di Vandetanib mediante osservazione delle dimensioni delle metastasi alla TC e dei valori di calcitonina e CEA.

5.4 Tendenza alla progressione

5.4.1 Trattamento con Lenvatinib

Per quanto riguarda il Lenvatinib come trattamento di prima linea, non disponiamo di dati definitivi sulla tendenza alla progressione. Dei 7 pazienti che l'hanno iniziato, 5 pazienti (71,4%) stanno tuttora proseguendo la terapia, mentre 2 pazienti (28,6%) l'hanno interrotta, non in seguito a progressione di malattia, bensì a causa della comparsa di effetti collaterali intollerabili. Tra i 5 pazienti che continuano la terapia, 1 paziente è in trattamento da 8 mesi, 1 paziente è in trattamento da 9 mesi, 1 paziente è in trattamento da 62 mesi, 1 paziente è in trattamento da 84 mesi e 1 paziente è in trattamento da 4 mesi; i risultati degli esami ematochimici e strumentali indicano che questi pazienti hanno sostanzialmente una malattia stabile.

Il Lenvatinib come trattamento di seconda linea è stato somministrato a un solo paziente e si è osservata progressione di malattia dopo 58 mesi di utilizzo.

Il Lenvatinib come trattamento di terza linea è stato somministrato a un solo paziente e, anche in questo caso, non possiamo valutare la tendenza alla progressione a causa della sospensione del farmaco dopo dieci giorni di terapia, in seguito alla comparsa di effetti collaterali.

5.4.2 Trattamento con Cabozantinib

Per quanto riguarda il Cabozantinib come trattamento di prima linea, non disponiamo di dati definitivi sulla tendenza alla progressione. Tutti i 4 pazienti che l'hanno iniziato stanno attualmente proseguendo la terapia (100%). 1 paziente è in trattamento da 8 mesi, 1 paziente è in trattamento da 13 mesi, 1 paziente è in trattamento da 9 mesi e 1 paziente è in trattamento da 14 mesi; i risultati degli esami ematochimici e strumentali indicano che questi pazienti hanno sostanzialmente una malattia stabile.

Il Cabozantinib come trattamento di seconda linea è stato somministrato a un solo paziente e si è osservata progressione di malattia dopo 14 mesi di utilizzo.

Il Cabozantinib come trattamento di terza linea è stato somministrato a un solo paziente; la progressione di malattia è stata osservata dopo 8 mesi di utilizzo, sebbene sia stato successivamente somministrato per ulteriori 10 mesi, con un totale di 18 mesi.

5.4.3 Trattamento con Sorafenib

Per quanto riguarda il Sorafenib come trattamento di prima linea, è stato somministrato a un solo paziente e si è osservata progressione di malattia dopo 26 mesi di utilizzo.

5.4.4 Trattamento con Vandetanib

Per quanto riguarda il Vandetanib come trattamento di prima linea, è stato somministrato a una sola paziente e non disponiamo di dati definitivi sulla tendenza alla progressione, perché la paziente sta tuttora proseguendo la terapia da 88 mesi, data la stabilità di malattia, indicata dai risultati degli esami ematochimici e strumentali.

N° CASO CLINICO	TKI UTILIZZATI	MESI DI TERAPIA	ATTUALMENTE PROSEGUE LA TERAPIA	MOTIVO INTERRUZIONE
1	SORAFENIB	26	NO	Progressione di malattia
	LENVATINIB	58	NO	Progressione di malattia
	CABOZANTINIB	18	NO	Effetti collaterali e decesso
2	CABOZANTINIB	8	SI	
3	LENVATINIB	2	NO	Effetti collaterali
	CABOZANTINIB	14	NO	Progressione di malattia
	LENVATINIB	1/3	NO	Effetti collaterali e decesso
4	CABOZANTINIB	13	SI	
5	LENVATINIB	8	SI	
6	LENVATINIB	9	SI	
7	LENVATINIB	1/3	NO	Effetti collaterali e decesso
8	CABOZANTINIB	9	SI	
9	CABOZANTINIB	14	SI	
10	VANDETANIB	88	SI	
11	LENVATINIB	62	SI	
12	LENVATINIB	84	SI	
13	LENVATINIB	4	SI	

Tab. 16 Durata in mesi della terapia con inibitori delle tirosin-chinasi ed eventuale motivo di interruzione. TKI, inibitori tirosin-chinasi.

5.5 Relazione tra dose ed effetti collaterali

Durante il trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi, al manifestarsi di effetti collaterali intollerabili, può rendersi necessario un periodo di sospensione della terapia finalizzato alla risoluzione delle manifestazioni cliniche, con la successiva ripresa della terapia a dosaggio ridotto. Solitamente, la durata di sospensione del farmaco è di qualche giorno; a volte, però, è necessario un periodo di sospensione più lungo, fino a qualche mese, come è avvenuto per un paziente durante l'utilizzo di Cabozantinib e per una paziente durante l'utilizzo di Vandetanib.

5.5.1 *Trattamento con Lenvatinib*

Il Lenvatinib come trattamento di prima linea è stato utilizzato in 7 pazienti, 5 affetti da PTC e 2 con PTC non operabile.

Considerando i pazienti con PTC, 3 di essi hanno iniziato la terapia con un dosaggio di 20 mg al giorno e tutti hanno avuto bisogno di una riduzione della dose, rispettivamente a 20 giorni, 3 mesi e 4 mesi dall'inizio della terapia. Gli altri 2 pazienti con PTC hanno iniziato la terapia con una dose ridotta di 10 mg al giorno; per entrambi il dosaggio è stato successivamente aumentato rispettivamente a 20 mg al giorno e 14 mg al giorno; in quest'ultimo caso, è stato di nuovo portato a 10 mg al giorno a causa della comparsa di effetti collaterali. Il paziente con PTC in cui la dose è stata ridotta dopo 20 giorni, ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento dopo 2 mesi a causa della persistenza degli effetti collaterali. Per gli altri 2 pazienti in cui si è reso necessario ridurre il dosaggio a 10 mg al giorno, in seguito c'è stato ulteriore bisogno di rimodulare la dose; la rimodulazione è stata fatta utilizzando sempre la dose di 10 mg al giorno, ma con un diverso regime posologico: la somministrazione del farmaco a giorni alterni o la somministrazione del farmaco tutti i giorni con una pausa mensile della durata di una settimana.

Considerando i 2 pazienti con PTC non operabile, hanno entrambi iniziato il trattamento con Lenvatinib al dosaggio di 10 mg al giorno; per 1 paziente è stato ben tollerato e non è stato necessario rimodulare il dosaggio, mentre per 1 paziente è stato necessario interrompere definitivamente il trattamento dopo 10 giorni a causa della comparsa di fibrillazione atriale.

Il paziente che ha iniziato il trattamento con Lenvatinib come seconda linea è stato il paziente con FTC; la terapia è stata iniziata con la dose di 20 mg al giorno ed è stato necessario ridurla a 10 mg al giorno dopo 38 mesi.

Il paziente che ha iniziato il trattamento con Lenvatinib come terza linea è stato 1 paziente con PTC e nello specifico quello che ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento con Lenvatinib di prima linea dopo 2 mesi per la persistenza degli effetti collaterali; in questo caso, Lenvatinib è stato somministrato di nuovo alla dose di 4 mg al giorno, ma è stato interrotto dopo 10 giorni a causa del manifestarsi di alterazioni del visus.

Per quanto riguarda il Lenvatinib, a nessun paziente è stata somministrata la dose iniziale raccomandata di 24 mg al giorno e nessuno dei 4 pazienti che ha iniziato la terapia con la dose di 20 mg al giorno è riuscito a proseguirla come tale; per questi pazienti è stato necessario ridurre il dosaggio di Lenvatinib in seguito alla comparsa di effetti collaterali intollerabili. Prendendo in considerazione tutti gli 8 pazienti che hanno utilizzato Lenvatinib, gli effetti collaterali che hanno inciso pesantemente sulla salute, portando alla necessità di ridurre il dosaggio, sono stati: astenia (n=8), iporessia (n=8), perdita di peso (n=8), ipertensione arteriosa (n=2), proteinuria (n=2), diarrea (n=2), rash cutaneo (n=1), mucosite (n=1), ragadi anali (n=1), ipercalcemia (n=1), BAV di I grado (n=1), emblocco posteriore (n=1), alterazioni del visus (n=1).

5.5.2 Trattamento con Cabozantinib

Cabozantinib come trattamento di prima linea è stato somministrato a 4 pazienti con MTC; 3 pazienti hanno iniziato con un dosaggio di 60 mg al giorno e 1 paziente con un dosaggio di 20 mg al giorno. Tutti i 3 pazienti a cui sono stati somministrati 60 mg al giorno hanno avuto bisogno di riduzione della dose; in 1 paziente la dose è stata ridotta a 40 mg al giorno ma, successivamente, per il ripresentarsi delle manifestazioni cliniche, è stata necessaria un'ulteriore riduzione della dose a 20 mg al giorno; in 2 pazienti la dose è stata ridotta a 20 mg al giorno e non c'è stato bisogno di ridurla ulteriormente, sebbene in 1 di questi pazienti sia stata successivamente introdotta una rimodulazione del regime posologico, utilizzando a giorni alterni 20 mg e 40 mg.

Cabozantinib come trattamento di seconda linea è stato somministrato a 1 paziente con PTC al dosaggio di 20 mg al giorno e, dopo 10 mesi, è stato necessario rimodulare il regime posologico utilizzando 20 mg a giorni alterni.

Cabozantinib come trattamento di terza linea è stato somministrato al paziente con FTC al dosaggio di 60 mg al giorno ed è stata necessaria una riduzione della dose a 40 mg al giorno. Per quanto riguarda Cabozantinib, a nessuno dei 4 pazienti con MTC è stata somministrata la dose iniziale raccomandata di 140 mg al giorno e solo 1 tra i 2 pazienti con DTC ha ricevuto la dose iniziale raccomandata di 60 mg al giorno. Nessuno dei 3 pazienti con MTC che ha iniziato la terapia con la dose di 60 mg al giorno è riuscito a proseguirla come tale; per questi pazienti è stato necessario ridurre il dosaggio in seguito alla comparsa di effetti collaterali intollerabili. Anche per il paziente con FTC che ha iniziato il trattamento alla dose iniziale raccomandata di 60 mg al giorno è stato necessario ridurre il dosaggio in seguito alla comparsa di effetti collaterali intollerabili. Per i 2 pazienti, 1 con PTC e 1 con MTC, che hanno iniziato la terapia con Cabozantinib alla dose ridotta di 20 mg al giorno, il farmaco è stato ben tollerato, ma nell'ultimo caso è stato necessario una rimodulazione del regime posologico, con una pausa mensile di una settimana. Gli effetti collaterali che si sono manifestati sui 6 pazienti che hanno utilizzato il Cabozantinib sono stati: astenia (n=6), iporessia (n=6), perdita di peso (n=6), vomito (n=1), diarrea (n=1), iperuricemia (1 paziente), insufficienza renale (n=3), proteinuria (n=1), rettorragia (n=1), ipocalcemia (n=1), rash cutaneo (n=2) eritrodismetria palmo-plantare (n=1), ipertensione arteriosa (n=1), piastrinopenia (n=2), stipsi (n=1), anemia (n=1), BAV di I grado (n=1), Blocco di branca dx (n=1).

5.5.3 Trattamento con Sorafenib

Sorafenib è stato somministrato esclusivamente come trattamento di prima linea e solamente al paziente con FTC. La terapia è stata iniziata alla dose iniziale raccomandata di 800 mg al giorno ed è stata ridotta a 400 mg al giorno dopo 12 mesi. Successivamente, dopo altri 9 mesi, è stata aumentata di nuovo a 800 mg al giorno. Gli effetti collaterali che si sono manifestati sono stati: astenia, diarrea, epigastralgia, iporessia, perdita di peso, ipertensione

arteriosa, eritema cutaneo, lesioni desquamative a mani e piedi, calli ai piedi, disfunzione erettile, alopecia e piastrinopenia.

5.5.4 Trattamento con Vandetanib

Vandetanib è stato somministrato esclusivamente con trattamento di prima linea e solamente a una paziente con MTC. La terapia è stata iniziata con la dose iniziale raccomandata di 300 mg al giorno e, dopo 1 mese, è stata necessaria una sospensione della durata di 2 mesi, in seguito alla comparsa di effetti collaterali intollerabili; il farmaco è stato reintrodotta alla dose ridotta di 100 mg al giorno, aumentata gradualmente fino a 200 mg al giorno. Dopo altri 8 mesi, a causa della persistenza di tali effetti collaterali, è stata necessaria un'ulteriore riduzione del dosaggio a 100 mg al giorno, che risulta ben tollerato. Gli effetti collaterali che si sono manifestati sono stati: astenia, iporessia, perdita di peso, ipovisus, diarrea, dermatite ed epistassi.

N° CASO CLINICO	TKI	DOSAGGIO INIZIALE	EFFETTI COLLATERALI	DOSAGGIO SUCCESSIVO	EFFETTI COLLATERALI	DOSAGGIO SUCCESSIVO
3	Lenvatinib	20 mg/die	Astenia, ipertensione arteriosa, ipercalcemia, proteinuria, piastrinopenia	14 mg/die	Proteinuria	
	Cabozantinib	20 mg/die	BAV I grado, BBdx, proteinuria, piastrinopenia	20 mg a giorni alterni		
	Lenvatinib	4 mg/die	Alterazioni visus			
5	Lenvatinib	10 mg/die		20 mg/die		
11	Lenvatinib	20 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, diarrea, rush cutaneo, ipertensione arteriosa	10 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, diarrea, rush cutaneo, ipertensione arteriosa (più lievi)	10 mg a giorni alterni
12	Lenvatinib	20 mg/die	Astenia, diarrea, iporessia, perdita di peso	10 mg/die		10 mg/die (pausa mensile di una settimana)
13	Lenvatinib	10 mg/die		14 mg/die	Ragadi anali, mucosite	10 mg/die

Tab. 17 Dosaggi degli inibitori delle tirosin-chinasi utilizzati nei pazienti con PTC ed effetti collaterali che si sono manifestati, portando eventualmente a sospensione/riduzione del dosaggio/interruzione del trattamento. TKI, inibitore tirosin-chinasi.

N° CASO CLINICO	TKI	DOSAGGIO INIZIALE	EFFETTI COLLATERALI	DOSAGGIO SUCCESSIVO	EFFETTI COLLATERALI
1	Sorafenib	800 mg/die	Astenia, diarrea, epigastralgia, iporessia, perdita di peso, ipertensione arteriosa, eritema cutaneo, lesioni desquamative a mani e piedi, calli ai piedi, disfunzione erettile, alopecia, piastrinopenia	400 mg/die	
	Lenvatinib	20 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, proteinuria.	10 mg/die	BAV I grado, emblocco posteriore
	Cabozantinib	60 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, ipertensione arteriosa, insufficienza renale, stipsi, anemia.	40 mg/die	Insufficienza renale

Tab. 18 Dosaggi degli inibitori delle tirosin-chinasi utilizzati nei pazienti con FTC ed effetti collaterali che si sono manifestati, portando eventualmente a sospensione/riduzione del dosaggio/interruzione del trattamento. TKI, inibitore delle tirosin-chinasi.

N° CASO CLINICO	TKI	DOSAGGIO INIZIALE	EFFETTI COLLATERALI	DOSAGGIO SUCCESSIVO	EFFETTI COLLATERALI	DOSAGGIO SUCCESSIVO
2	Cabozantinib	20 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso	20 mg/die (pausa mensile di una settimana)		
4	Cabozantinib	60 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, vomito, diarrea, iperuricemia, insufficienza renale, piastrinopenia	40 mg/die	Rush cutaneo, diarrea, insufficienza renale	20 mg/die
8	Cabozantinib	60 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, rush cutaneo	20 mg/die		
9	Cabozantinib	60 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, rettorragia, ipocalcemia, insufficienza renale, eritrodissiestesia palmo-plantare	20 mg/die		20 mg e 40 mg a giorni alterni
10	Vandetanib	300 mg/die	Astenia, iporessia, perdita di peso, ipovisus, diarrea, dermatite, epistassi	200 mg/die	Dermatite	100 mg/die

Tab. 19 Dosaggi degli inibitori delle tirosin-chinasi utilizzati nei pazienti con MTC ed effetti collaterali che si sono manifestati, portando eventualmente a sospensione/riduzione del dosaggio/interruzione del trattamento. TKI, inibitore delle tirosin-chinasi.

N° CASO CLINICO	TKI	DOSAGGIO INIZIALE	EFFETTI COLLATERALI
6	Lenvatinib	10 mg/die	
7	Lenvatinib	10 mg/die	Fibrillazione atriale

Tab. 20 Dosaggi degli inibitori delle tirosin-chinasi utilizzati nei pazienti con PTC non operati ed effetti collaterali che si sono manifestati, portando eventualmente a sospensione/riduzione del dosaggio/interruzione del trattamento. TKI, inibitore delle tirosin-chinasi.

LENVATINIB

<i>Effetto collaterali di ogni grado</i>	N (%)
<u>Astenia</u>	8 (100)
<u>Iporessia</u>	8 (100)
<u>Perdita di peso</u>	8 (100)
<u>Iperensione arteriosa</u>	2 (50)
<u>Diarrea</u>	2 (50)
<u>Proteinuria</u>	2 (50)
<u>Rush cutaneo</u>	1 (12,5)
<u>Ipocalcemia</u>	1 (12,5)
<u>Ipercalcemia</u>	1 (12,5)
<u>BAV di I grado</u>	1 (12,5)
<u>Emiblocco posteriore</u>	1 (12,5)
<u>Fibrillazione atriale</u>	1 (12,5)
<u>Piastrinopenia</u>	1 (12,5)
<u>Alterazioni del visus</u>	1 (12,5)
<u>Mucosite</u>	1 (12,5)
<u>Ragadi anali</u>	1 (12,5)

Tab. 21 Effetti collaterali di ogni grado osservati durante l'utilizzo di Lenvatinib.

CABOZANTINIB

<i>Effetto collaterale di ogni grado</i>	N (%)
<u>Astenia</u>	6 (100)
<u>Iporessia</u>	6 (100)
<u>Perdita di peso</u>	6 (100)
<u>Insufficienza renale</u>	3 (50)
<u>Piastrinopenia</u>	2 (33,3)
<u>Eritrodisestesia palmo-plantare</u>	1 (16,7)
<u>Rush cutaneo</u>	1 (16,7)
<u>Iperensione arteriosa</u>	1 (16,7)
<u>BAV di I grado</u>	1 (16,7)
<u>Blocco di branca dx</u>	1 (16,7)
<u>Stipsi</u>	1 (16,7)
<u>Diarrea</u>	1 (16,7)
<u>Vomito</u>	1 (16,7)
<u>Rettorragia</u>	1 (16,7)
<u>Anemia</u>	1 (16,7)
<u>Proteinuria</u>	1 (16,7)
<u>Ipocalcemia</u>	1 (16,7)
<u>Iperuricemia</u>	1 (16,7)

Tab. 22 Effetti collaterali di ogni grado osservati durante l'utilizzo di Cabozantinib.

SORAFENIB

<i>Effetto collaterale di ogni grado</i>	N (%)
<u>Astenia</u>	1 (100)
<u>Iporessia</u>	1 (100)
<u>Perdita di peso</u>	1 (100)
<u>Ipertensione arteriosa</u>	1 (100)
<u>Epigastralgia</u>	1 (100)
<u>Diarrea</u>	1 (100)
<u>Rush cutaneo</u>	1 (100)
<u>Alopecia</u>	1 (100)
<u>Disfunzione erettile</u>	1 (100)
<u>Piastrinopenia</u>	1 (100)

Tab. 23 Effetti collaterali di ogni grado osservati durante l'utilizzo di Sorafenib.

VANDETANIB

<i>Effetto collaterale di ogni grado</i>	N (%)
<u>Astenia</u>	1 (100)
<u>Iporessia</u>	1 (100)
<u>Perdita di peso</u>	1 (100)
<u>Diarrea</u>	1 (100)
<u>Ipovisus</u>	1 (100)
<u>Rush cutaneo</u>	1 (100)
<u>Epistassi</u>	1 (100)

Tab. 24 Effetti collaterali di ogni grado osservati durante l'utilizzo di Vandetanib.

6. DISCUSSIONE

I risultati del presente studio, nonostante i suoi limiti, forniscono informazioni utili per la gestione dei pazienti con tumore tiroideo in terapia con inibitori delle tirosin-chinasi.

La risposta alla terapia è stata favorevole nel 53% dei casi, di cui il 41,2% ha assistito alla riduzione delle dimensioni delle metastasi e il 11,8% alla stabilità. Abbiamo osservato che la riduzione delle dimensioni delle metastasi, qualora avvenga, non è un fenomeno duraturo, bensì avviene nelle prime settimane ed è successivamente accompagnato da una stabilizzazione. Nel nostro studio, inoltre, non è mai stata osservata la scomparsa delle lesioni e in 1 caso (5,9%) si è verificato un progressivo aumento. Questi risultati, però, non sono completi, dal momento che nel 23,5% dei casi non abbiamo dati per fare un confronto e nel 17,7% dei casi non è stata valutata la risposta a causa della breve durata di terapia.

Anche per quanto riguarda la tendenza alla progressione non abbiamo risultati definitivi, dal momento che la maggior parte dei pazienti prosegue tuttora la terapia. Gli unici dati definitivi riguardano i 2 pazienti deceduti: la PFS osservata per quasi tutti i farmaci ha superato la PFS mediana registrata nei rispettivi studi. Nello specifico, Sorafenib, utilizzato in un solo caso, ha ottenuto una PFS di 26 mesi, superiore alla PFS mediana di 10,8 mesi dello studio DECISION [62]. Lenvatinib, utilizzato per 58 mesi, ha ottenuto un PFS superiore rispetto alla PFS mediana di 19 mesi dello studio SELECT [45]. Per Cabozantinib, in un caso la PFS è stata di 8 mesi, inferiore alla PFS mediana di 11 mesi dello studio COSMIC-311 [38], mentre nell'altro caso è stata di 14 mesi. Va considerato che, quando la PFS è stata di soli 8 mesi, Cabozantinib era stato utilizzato come trattamento di terza linea. Esaminando i dati dei pazienti attualmente in terapia, invece, possiamo osservare che il periodo più lungo di trattamento con Lenvatinib è di 84 mesi, con Cabozantinib è di 14 mesi e con Vandetanib è di 88 mesi. Anche la paziente con Vandetanib ha superato la PFS mediana di 19 mesi dello studio ZETA [65]. Nello specifico, tra i pazienti che attualmente stanno assumendo Lenvatinib, solo 2 pazienti hanno superato la PFS mediana di 19 mesi dello studio SELECT [45], arrivando rispettivamente a 62 e 84 mesi di terapia, mentre 3 pazienti non l'hanno ancora raggiunta, essendo arrivati rispettivamente a 4, 8 e 9 mesi di terapia. Valutando i pazienti che attualmente stanno assumendo Cabozantinib, 2 pazienti hanno superato la PFS

mediana di 11,2 mesi dello studio EXAM [57], arrivando rispettivamente a 13 e 14 mesi di terapia, mentre 2 pazienti non l'hanno ancora superata, essendo arrivati a 8 e 9 mesi di terapia.

Alcuni dati importanti che emergono sono quelli riguardanti la scelta del dosaggio, sia quello iniziale che quelli successivi. È stato osservato che quasi tutti i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale più bassa di quella raccomandata [43; 58; 59; 61; 66] e che per tutti i pazienti è stato successivamente necessario ridurre il dosaggio. Solo in 3 casi è stata somministrata la massima dose iniziale raccomandata: alla paziente con MTC, a cui è stato somministrato Vandetanib, e al paziente con FTC, per quanto riguarda sia la prima linea di trattamento con Sorafenib che la terza linea con Cabozantinib. Esaminando i pazienti attualmente in terapia, tutti stanno continuando ad assumere il farmaco a un dosaggio molto basso; un dosaggio più alto, infatti, comporterebbe effetti collaterali che ridurrebbero drasticamente la qualità di vita. Relativamente a Lenvatinib, tutti i 5 pazienti attualmente in terapia, 4 affetti da PTC e 1 con PTC non operato, riescono a tollerare un dosaggio di 10 mg al giorno; tuttavia, per 2 pazienti è stato ulteriormente rimodulato con delle pause: in 1 caso somministrando 10 mg al giorno a giorni alterni e in 1 caso somministrando 10 mg al giorno con una pausa mensile di una settimana. È possibile notare che questi dosaggi risultano tutti molto inferiori rispetto al dosaggio di 24 mg al giorno; nonostante ciò, la malattia risulta stabile e 2 pazienti sono in trattamento da molti mesi, rispettivamente 62 mesi e 84 mesi. Relativamente a Cabozantinib, tutti i 4 pazienti attualmente in terapia, affetti da MTC, riescono a tollerare dosaggi molto inferiori rispetto ai 140 mg al giorno raccomandati: 3 pazienti assumono 20 mg al giorno e 1 paziente assume 20 mg e 40 mg a giorni alterni; tuttavia, per 1 paziente è stato ulteriormente rimodulato somministrando 20 mg al giorno con una pausa mensile di una settimana. In questo caso, i dati che abbiamo non indicano un lungo periodo di trattamento, come nel caso di Lenvatinib, ma ricordiamo che non sono definitivi. Finora la PFS più lunga che abbiamo osservato con Cabozantinib corrisponde a 18 mesi ed è stata osservata nel paziente affetto da FTC, che è poi deceduto. Relativamente a Vandetanib, l'unica paziente attualmente in terapia, affetta da MTC, riesce a tollerare un dosaggio di 100 mg al giorno, molto inferiore rispetto al dosaggio raccomandato di 300 mg al giorno. In questo caso, analogamente al Lenvatinib, i dati indicano un lungo periodo di trattamento, d'altronde non ancora concluso, di 86 mesi. Relativamente a Sorafenib, l'unico paziente che ha effettuato

la terapia, affetto da FTC, è riuscito a tollerare un dosaggio di 800 mg al giorno, nonostante sia stata necessaria una transitoria riduzione della dose a 400 mg al giorno.

Un altro dato rilevante è che, in alcuni casi, l'insorgenza degli effetti collaterali può non essere gestibile solamente tramite sospensione momentanea del farmaco e riduzione del dosaggio. Se gli effetti collaterali intollerabili persistono nonostante la dose ridotta o sono troppo gravi è necessario interrompere definitivamente il trattamento [44]. Nel nostro studio, questa evenienza si è verificata in 2 pazienti, entrambi in trattamento con Lenvatinib, con un caso di proteinuria persistente e un caso di fibrillazione atriale.

In questo studio, la frequenza di eventi avversi di tutti i gradi, per ogni farmaco, è stata del 100%, simile a quella riportata in letteratura [67; 68; 69; 70; 71]. Per quanto riguarda, invece, la frequenza dei singoli effetti collaterali, si è rivelata in parte discordante; questa differenza è, in buona parte, riconducibile all'esiguo numero di pazienti partecipanti allo studio. Astenia, ipotensione e perdita di peso si sono manifestati in tutti i pazienti, con qualsiasi farmaco; in letteratura, al contrario, questi effetti collaterali sono riportati con una frequenza più bassa, seppure di una certa rilevanza [52; 56; 62; 65; 72]. L'ipertensione arteriosa, effetto collaterale più frequente per Lenvatinib nello studio SELECT [52], è stato da noi rilevato con una frequenza un po' più bassa (n=2; 50%). Anche la diarrea, effetto collaterale più frequente per Cabozantinib nello studio EXAM [56], è stato da noi rilevato con una frequenza decisamente più bassa (n=1; 16,7%). Per Vandetanib e Sorafenib, avendo avuto un solo paziente per ogni farmaco, non possiamo fare una comparazione sulla diversa frequenza tra i vari effetti collaterali. La tipologia degli effetti collaterali, in ogni modo, risulta in linea con quanto riscontrato nei vari studi clinici [52; 56; 62; 65; 72].

Meritevoli di un'attenzione particolare sono gli effetti collaterali rari ma gravi che abbiamo riscontrato, nonostante il ridotto numero di pazienti partecipanti allo studio. Tali eventi avversi si sono verificati sia con l'utilizzo di Lenvatinib che di Cabozantinib. Fondamentalmente si tratta di blocchi cardiaci, con un caso di blocco atrioventricolare di I grado ed emblocco posteriore durante l'utilizzo di Lenvatinib e un caso di blocco atrioventricolare di I grado e blocco di branca destro durante l'utilizzo di Cabozantinib. Più grave è stato il caso di fibrillazione atriale (n=1; 12,5%), insorto dopo pochi giorni di utilizzo

del Lenvatinib, che ha determinato l'interruzione definitiva del farmaco. Nello studio SELECT, il blocco di branca destro è stato riportato con una frequenza dello 0,38% e la fibrillazione atriale con una frequenza dell'1,53%; considerando i blocchi cardiaci, invece, è riportato solo un caso di blocco atrioventricolare completo (0,38%) [67]. Nello studio EXAM, non sono riportati casi di blocchi atrioventricolari [68].

7. CONCLUSIONI

Analizzando tutti questi dati, emerge che gli inibitori delle tirosin-chinasi sono farmaci con una buona efficacia ma con un carico di effetti collaterali non indifferente, in accordo con gli articoli di letteratura [52; 56; 62; 65; 72]. La frequenza e la potenziale gravità degli effetti collaterali richiedono un attento monitoraggio e una gestione tempestiva, al fine di limitare la morbilità e massimizzare l'efficacia del trattamento. Per limitare la gravità, in accordo con la letteratura [37], nel nostro studio sono state intraprese diverse strategie: nelle situazioni meno gravi è stato trattato in modo mirato il singolo effetto collaterale, ad esempio utilizzando farmaci antipertensivi nel caso dell'ipertensione arteriosa, farmaci antidiarroici e fermenti lattici nel caso della diarrea, farmaci antiemetici nel caso di nausea e vomito, creme idratanti nel caso di rash cutaneo; nelle situazioni più gravi, però, è stato necessario sospendere momentaneamente la terapia e ridurre il dosaggio del farmaco. Nel presente studio, a causa della frequenza e dell'entità degli effetti collaterali, nessun paziente è stato in grado di proseguire, e spesso neanche di iniziare, la terapia al massimo dosaggio previsto dalle indicazioni di utilizzo del farmaco. Questo suggerisce la necessità e la possibilità di somministrare gli inibitori delle tirosin-chinasi a un dosaggio minore, sia iniziale che successivo, anche molto basso rispetto le indicazioni o con aggiustamenti della posologia personalizzati, come l'assunzione del farmaco a giorni alterni, con delle pause mensili o alternando due dosaggi differenti. L'utilizzo di dosaggi più bassi potrebbe portare, inoltre, a un numero e una durata minori di sospensioni della terapia in corso di trattamento. Questo può avere dei vantaggi, come evidenziato in uno studio sul Lenvatinib, dove si dimostra che nei pazienti in cui la durata delle interruzioni è più breve si hanno maggiori benefici rispetto ai pazienti in cui è più lunga [73]. Riducendo il dosaggio, però, potrebbero ridursi anche i benefici, con una più rapida tendenza alla progressione di malattia, ma gli studi a riguardo sono contrastanti; studi su Lenvatinib e Cabozantinib sembrano confermare questa tendenza [51; 74], mentre uno studio su Sorafenib dimostra il mantenimento dei benefici anche a dosaggi minori [75]. Dai risultati del nostro studio si evince che alcuni pazienti possono beneficiare di una lunga durata di terapia anche con l'utilizzo di una bassa dose di farmaco e con una sorta di posologia personalizzata; questo fornisce loro una migliore qualità di vita, condizione che riteniamo fondamentale. Per questo motivo riteniamo interessante la possibilità di approfondire i nostri risultati con ulteriori studi, su campioni più numerosi, che

valutino i benefici e la tollerabilità che possono essere ottenuti utilizzando gli inibitori delle tirosin-chinasi a dosaggi più finemente modulati.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei riservare questo spazio della mia tesi di laurea per ringraziare tutti coloro che mi sono stati vicini e che, in qualsiasi modo, mi hanno donato supporto durante questo percorso di studi.

Innanzitutto, un grande ringraziamento va al mio relatore, il professor Taccaliti, per avermi guidato nella stesura della tesi e per avermi accolta in reparto, coinvolgendomi nelle attività. Relazionarmi con i pazienti e avvicinarmi con il vero lavoro di un medico è stato molto interessante e ha contribuito ad aggiungere un piccolo pezzo di quella che, esperienza dopo esperienza, spero diventerà profonda competenza e professionalità. Grazie immensamente per tutta la disponibilità e l'attenzione che mi ha dedicato.

Non meno importante è stato l'aiuto della mia tutor Monia. Grazie infinitamente perché, con i tuoi preziosi consigli e la tua delicatezza nelle critiche costruttive, sei stata fondamentale in ogni fase di stesura della tesi. Senza il tuo aiuto, tutto questo lavoro sarebbe stato sicuramente più difficile e non avrei ottenuto lo stesso risultato.

Non posso che ringraziare mamma Lina e babbo Francesco per il supporto di ogni genere, da quello emotivo a quello economico, che mi hanno dato durante tutto il percorso di studi. Senza di loro questa storia sicuramente non ci sarebbe. Grazie anche per aver sopportato con gioia la regola del silenzio e della televisione spenta durante i periodi di studio e di esami... e di aver sopportato la mia irritabilità. Lo so, lo so, era rassegnazione più che gioia, ma mi piace pensare che in fondo eravate felici di vedermi così impegnata nello studio di una scienza così profonda e affascinante quale è Medicina.

Un ringraziamento speciale va al mio compagno Massimiliano, con cui condivido anche la passione per la Medicina. Grazie perché hai sempre creduto in me, fin dall'inizio di questo percorso, ancora prima che lo facessi io. Con te mi posso confrontare apertamente e, a volte, anche scontrare, ma da questo è derivata una grande crescita. Apprezzo molto la tua sincerità e, anche se non sempre condividiamo lo stesso pensiero, è importante sapere che appoggi qualsiasi mia decisione. Grazie infinite per tutto l'affetto, la fiducia e la stima.

Un sentito ringraziamento va anche a mia sorella Francesca. Grazie per la vicinanza, l'appoggio, il supporto e la fiducia che mi hai dimostrato durante tutto questo percorso.

Ringrazio tutti i miei amici e in particolare Mariachiara, con cui ho condiviso questo percorso universitario. In te ho trovato una stimata collega e amica. Ricorderò sempre del nostro modo di affrontare lo studio e non solo: “un’ansia alla volta”. Non è solo una frase, è una modalità intelligente di affrontare le prove che abbiamo davanti e non poteva che uscire da persone perspicaci come noi. Grazie dell’aiuto e del supporto che mi hai dato, sono stati fondamentali.

Un altro importante ringraziamento va a Genny, amica straordinaria dotata di grande umanità, con cui ho potuto condividere momenti fin dall’inizio di questa vita. Insieme abbiamo passato avventure di ogni genere e, nonostante tu mi conosca da sempre, sei ancora accanto a me. Grazie per la fiducia e la stima che mi hai dimostrato anche durante questo percorso.

Ringrazio tutti i miei parenti, in particolare zio Marino, zia Lucia e mia cugina Vanessa. Grazie per la fiducia che mi avete dimostrato chiedendo spesso il mio parere per i vostri problemi medici.

Un ringraziamento speciale va anche a tutti i miei animali, dal profondo del mio cuore. Con la vostra presenza mi avete dato un immenso supporto emotivo e il vostro ascolto durante la preparazione degli esami è stato sempre molto apprezzato.

Infine, voglio ringraziare anche me stessa. Grazie per non esserti arresa, anche quando avevi buoni motivi per farlo. I motivi per non farlo erano migliori.

Concludo ringraziando tutti quelli che, durante questo percorso di formazione, in un modo o nell’altro, mi hanno donato qualcosa: che sia stato un pensiero, un’emozione o una consapevolezza, tutto ha avuto un suo ruolo e, per me, un valore inestimabile. Grazie.

BIBLIOGRAFIA

1 - A. Lenzi, G. Lombardi, E. Martino, R. Vigneri. Endocrinologia clinica. Edizioni Minerva.

2 - Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. Istologia testo e atlante con elementi di biologia cellulare e molecolare - Casa Editrice Ambrosiana.

3 - Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Nov;12(11):646-653. doi: 10.1038/nrendo.2016.110. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27418023; PMCID: PMC10311569.

4 - V. Kumar, A. K. Abbas, J. C. Aster. Robbins e Cotran, Le basi patologiche delle malattie nona edizione. Edra.

5 - Christofer Juhlin, C., Mete, O., & Baloch, Z. W. (2023). The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocrine-Related Cancer*, 30(2), e220293. Retrieved Jan 14, 2024, from <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0293>.

5 - https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC_def.pdf

6 - Tang L, Qu RW, Park J, Simental AA, Inman JC. Prevalence of Occult Central Lymph Node Metastasis by Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol.* 2023 Aug 2;30(8):7335-7350. doi: 10.3390/curroncol30080532. PMID: 37623013; PMCID: PMC10453273.

7 - Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, Campbell M, Dickson P, Duh QY, Ehya H, Goldner WS, Guo T, Haymart M, Holt S, Hunt JP, Iagaru A, Kandeel F, Lamonica DM, Mandel S, Markovina S, McIver B, Raeburn CD, Rezaee R, Ridge JA, Roth MY, Scheri RP, Shah JP, Sipos JA, Sippel R, Sturgeon C, Wang TN, Wirth LJ, Wong RJ, Yeh M, Cassara CJ, Darlow S. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical

Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Aug;20(8):925-951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040. PMID: 35948029.

8 - Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010 Aug;22(6):475-85. doi: 10.1016/j.clon.2010.05.002. PMID: 20627492.

9 - Gharib, H., Papini, E. Thyroid nodules: clinical importance assessment, and treatment. Endocrinology and metabolism clinics of north America. Volume 36, Issue 3, September 2007, Pages 707-735. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.009>.

10 - Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan 1; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

11 - <https://www.endocrinologiaoggi.it/2017/12/tnm-tiroide/>

12 - <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2017/12/Journal-club-dicembre-2017.pdf>

13 - Pino, A., Dionigi, G., Matarese, A. et al. Emorragia dopo chirurgia della tiroide: analisi e gestione. L'Endocrinologo 24, 13–21 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01204-x>.

14 - <https://www.endocrinologiaoggi.it/2011/10/terapia-radiometabolica/>

15 - Piccardo, A., Siri, G., Raffa, S. et al. How to better stratify the risk of differentiated thyroid carcinomas: the key role of radioactive iodine therapy, age, and gender. Eur J Nucl Med Mol Imaging 48, 822–830 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05020-5>.

16 - Perri F, Pezzullo L, Chiofalo MG, Lastoria S, Di Gennaro F, Scarpati GD, Caponigro F. Targeted therapy: a new hope for thyroid carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Apr;94(1):55-63. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.10.012. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25465739.

17 - Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Gazzah A, Lassen U, Stein A, Wen PY, Dietrich S, de Jonge MJA, Blay JY, Italiano A, Yonemori K, Cho DC, de Vos FYFL, Moreau P, Fernandez EE, Schellens JHM, Zielinski CC, Redhu S, Boran A, Passos VQ, Ilankumaran P, Bang YJ. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med*. 2023 May;29(5):1103-1112. doi: 10.1038/s41591-023-02321-8. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37059834; PMCID: PMC10202803.

18 - Koehler VF, Achterfeld J, Sandner N, Koch C, Wiegmann JP, Ivanyi P, Käsmann L, Pusch R, Wolf D, Chirica M, Knösel T, Demes MC, Kumbrink J, Vogl TJ, Meyer G, Spitzweg C, Bojunga J, Kroiss M. NTRK fusion events and targeted treatment of advanced radioiodine refractory thyroid cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Nov;149(15):14035-14043. doi: 10.1007/s00432-023-05134-x. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548775; PMCID: PMC10590332.

19 - Castagna, M.G. Il follow-up del carcinoma differenziato della tiroide secondo le linee guida ATA 2016. *L'Endocrinologo* 18 (Suppl 1), 48–50 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40619-017-0284-4>.

20 - Tiedje V, Ting S, Herold T, Synoracki S, Latteyer S, Moeller LC, Zwanziger D, Stuschke M, Fuehrer D, Schmid KW. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):42613-42620. doi: 10.18632/oncotarget.17300. PMID: 28489587; PMCID: PMC5522092.

21 - Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, Worden F, Brose M, Patel J, Leblouilleux S, Godbert Y, Barlesi F, Morris JC, Owonikoko TK, Tan DSW, Gautschi O, Weiss J, de la Fouchardière C, Burkard ME, Laskin J, Taylor MH, Kroiss M, Medioni J, Goldman JW, Bauer TM, Levy B, Zhu VW, Lakhani N, Moreno V, Ebata K, Nguyen M,

Heirich D, Zhu EY, Huang X, Yang L, Kherani J, Rothenberg SM, Drilon A, Subbiah V, Shah MH, Cabanillas ME. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651. PMID: 32846061; PMCID: PMC10777663.

22 - Politti, U. (2014). Inibitori delle tirosin-chinasi nel trattamento del carcinoma papillare della tiroide. *Clin Ter*, 165(6), e452-463.

23 - Kelly, C.M., Gutierrez Sainz, L. & Chi, P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol* 14, 2 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01026-6>.

24 - Fontes-Sousa, M., Magalhães, H., Oliveira, A. et al. Reviewing Treatment Options for Advanced Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Place for Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Monotherapy?. *Adv Ther* 39, 1107–1125 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-021-02007-y>.

25 - He J, Huang Z, Han L, Gong Y, Xie C. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review). *Int J Oncol*. 2021 Nov;59(5):90. doi: 10.3892/ijo.2021.5270. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34558640; PMCID: PMC8562388.

26 - Narlı Özdemir, Z., Kılıçaslan, N.A., Yılmaz, M. et al. Guidelines for the treatment of chronic myeloid leukemia from the NCCN and ELN: differences and similarities. *Int J Hematol* 117, 3–15 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03446-1>.

27 - Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, Enciso L, Fernandez I, Jansen AM, Nunes E, Sanchez Del Villar M, Urbalejo Ceniceros VI, Rocha V. Expert Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol*. 2023 May;9:e2200292. doi: 10.1200/GO.22.00292. PMID: 37167576; PMCID: PMC10497277.

28 - Falette Puisieux M, Pellat A, Assaf A, Ginestet C, Brezault C, Dhooge M, Soyer P, Coriat R. Therapeutic Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2022 May 10;14(10):2357. doi: 10.3390/cancers14102357. PMID: 35625962; PMCID: PMC9139863.

29 - Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2022 Apr 14;12:844801. doi: 10.3389/fonc.2022.844801. PMID: 35494078; PMCID: PMC9047829.

30 - Sastre, J., Argilés, G., Benavides, M. et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 16, 942–953 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1212-8>.

31 - Fazio, N., Kulke, M., Rosbrook, B. et al. Updated Efficacy and Safety Outcomes for Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Sunitinib. *Targ Oncol* 16, 27–35 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00784-0>.

32 - Kyriazoglou A, Gkaralea LE, Kotsantis I, Anastasiou M, Pantazopoulos A, Prevezanou M, Chatzidakis I, Kavourakis G, Economopoulou P, Nixon IF, Psyrris A. Tyrosine kinase inhibitors in sarcoma treatment. *Oncol Lett*. 2022 Jun;23(6):183. doi: 10.3892/ol.2022.13303. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35527786; PMCID: PMC9073578.

33 - Pani, F., Mariotti, S. Disfunzioni tiroidee in pazienti con tumori solidi trattati con farmaci inibitori delle tirosino-chinasi. *L'Endocrinologo* 18, 257–264 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40619-017-0366-3>.

34 - <https://www.bmscience.net/blog/2019/03/21/i-recettori-di-superficie-e-le-principali-vie-di-trasduzione-di-un-segnale/>

35 - Guo M, Sun Y, Wei Y, Xu J, Zhang C. Advances in targeted therapy and biomarker research in thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 4;15:1372553. doi: 10.3389/fendo.2024.1372553. PMID: 38501105; PMCID: PMC10944873.

36 - Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1;40(6):1573-1604. doi: 10.1210/er.2019-00007. PMID: 31322645; PMCID: PMC7341904.

37 - Restenghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S, Bergamini C, Bossi P, Licitra L, Locati LD. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 31, Issue 3, June 2017, Pages 349-361. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.012>.

38 - Duke ES, Barone AK, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, Shen YL, Isikwei E, Zhao H, Bi Y, Liu J, Rahman NA, Wearne E, Leighton JK, Stephenson M, Ojofeitimi I, Scepura B, Nair A, Pazdur R, Beaver JA, Singh H. FDA Approval Summary: Cabozantinib for Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022 Oct 3;28(19):4173-4177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0873. PMID: 35679021; PMCID: PMC9529996.

39 - https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2353601/esiti_APA_APRILE_2024.pdf

40 - Duke ES, Bradford D, Marcovitz M, Amatya AK, Mishra-Kalyani PS, Nguyen E, Price LSL, Fourie Zirkelbach J, Li Y, Bi Y, Kraft J, Dorff SE, Scepura B, Stephenson M, Ojofeitimi I, Nair A, Han Y, Tezak Z, Lemery SJ, Pazdur R, Larkins E, Singh H. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Advanced RET Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2023 Sep 15;29(18):3573-3578. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0459. PMID: 37265412; PMCID: PMC10524590.

41 - Kim J, Bradford D, Larkins E, Pai-Scherf LH, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, Wearne E, Helms WS, Ayyoub A, Bi Y, Sun J, Charlab R, Liu J, Zhao H, Liang D, Ghosh S, Philip R, Pazdur R, Theoret MR, Beaver JA, Singh H. FDA Approval Summary: Pralsetinib for

the Treatment of Lung and Thyroid Cancers With RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res.* 2021 Oct 15;27(20):5452-5456. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0967. Epub 2021 May 27. PMID: 34045295.

42 - Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2019 Oct;8(5):227-245. doi: 10.1159/000502229. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31768334; PMCID: PMC6873012.

43 - Frampton, J.E. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Targ Oncol* 11, 115–122 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0416-3>.

44 - Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.

45 - De Leo S, Di Stefano M, Persani L, Fugazzola L, Colombo C. Lenvatinib as first-line treatment for advanced thyroid cancer: long progression-free survival. *Endocrine.* 2021 May;72(2):462-469. doi: 10.1007/s12020-020-02477-0. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32885329.

46 - Cappagli, V., Molinaro, E. La gestione degli effetti collaterali della terapia con farmaci inibitori delle tirosino-chinasi. *L'Endocrinologo* 21 (Suppl 1), 36–38 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40619-020-00703-5>.

47 - US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Updated November 27, 2017. Accessed July 17, 2018.

48 - Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Mar 11;10:1119-31. doi: 10.2147/DDDT.S82972. PMID: 27042004; PMCID: PMC4795584.

49 - Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.

50 - Garrou, F., Finessi, M., Grimaldi, S. et al. La PET/TC nell'era degli agenti citostatici: ruolo nella valutazione della risposta alla terapia con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) nel carcinoma tiroideo. *L'Endocrinologo* 25, 54–60 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01411-6>.

51 - Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de la Fouchardiere C, Hughes BGM, Gianoukakis AG, Joo Park Y, Romanov I, Krzyzanowska MK, Leboulleux S, Binder TA, Dutcus C, Xie R, Taylor MH. A Randomized Study of Lenvatinib 18 mg vs 24 mg in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):776-787. doi: 10.1210/clinem/dgab731. PMID: 34664662; PMCID: PMC8852210.

52 - Scott, L.J. Lenvatinib: First Global Approval. *Drugs* 75, 553–560 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0383-0>.

53 - Fukuda, N., Toda, K., Udagawa, S. et al. A proposed clinical scoring system for initiation of lenvatinib treatment in radioiodine-refractory thyroid cancer patients. *Endocrine* 76, 70–77 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02963-z>.

54 - Matrone A, Prete A, Nervo A, Ragni A, Agate L, Molinaro E, Giani C, Valerio L, Minaldi E, Piovesan A, Elisei R. Lenvatinib as a salvage therapy for advanced metastatic medullary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2021 Oct;44(10):2139-2151. doi:

10.1007/s40618-020-01491-3. Epub 2021 Feb 17. Erratum in: *J Endocrinol Invest*. 2021 Jun 5;: PMID: 33594641.

55 - Matrone, A., Elisei, R. Carcinoma anaplastico della tiroide: nuovi orizzonti terapeutici. *L'Endocrinologo* 22, 476–478 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40619-021-00966-6>.

56 - Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, Licitra L, Krajewska J, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EEW, Wirth L, Ali H, Clary DO, Yaron Y, Mangeshkar M, Ball D, Nelkin B, Sherman S. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2813-2819. doi: 10.1093/annonc/mdx479. PMID: 29045520; PMCID: PMC5834040.

57 - Hart CD, De Boer RH. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Onco Targets Ther*. 2013;6:1-7. doi: 10.2147/OTT.S27671. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23319867; PMCID: PMC3540909.

58 - Paragliola, R.M., Corsello, A. Cabozantinib per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide. *L'Endocrinologo* 23, 422–424 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01134-0>.

59 - https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231004160510/anx_160510_it.pdf

60 - Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, Jarzab B, Lin CC, Vaisman F, Hoff AO, Hitre E, Bowles DW, Sen S, Oliver JW, Banerjee K, Keam B, Capdevila J. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer*. 2022 Dec 15;128(24):4203-4212. doi: 10.1002/cncr.34493. Epub 2022 Oct 19. Erratum in: *Cancer*. 2023 Mar 1;129(5):807. doi: 10.1002/cncr.34638. PMID: 36259380; PMCID: PMC10092751.

61 - https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201009149337/anx_149337_it.pdf

62 - Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768112; PMCID: PMC4366116.

63 - Commander, H., Whiteside, G. & Perry, C. Vandetanib. *Drugs* 71, 1355–1365 (2011). <https://doi.org/10.2165/11595310-000000000-00000>.

64 - Deshpande H, Roman S, Thumar J, Sosa JA. Vandetanib (ZD6474) in the Treatment of Medullary Thyroid Cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2011;5. doi:10.4137/CMO.S6197.

65 - Nicole G. Chau, Robert I. Haddad; Vandetanib for the Treatment of Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 1 February 2013; 19 (3): 524–529. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2353>.

66 - https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180209139872/anx_139872_it.pdf

67 - <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01321554?cond=Thyroid%20Cancer&titles=select&aggFilters=phase:3&rank=1>

68 - <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00704730?cond=Thyroid%20Cancer&titles=exam&aggFilters=phase:3&rank=1>

69 -

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT00984282?cond=Thyroid%20Cancer&aggFilters=phase:3&term=Sorafenib&rank=1>

70 -

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT00410761?cond=Thyroid%20Cancer&term=Vandetanib&aggFilters=phase:3&rank=2>

71 - <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03690388>

72 - Hamidi S, Boucher A, Lemieux B, Rondeau G, Lebœuf R, Ste-Marie LG, Le XK, Mircescu H. Lenvatinib Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Real-Life Data on Safety, Efficacy, and Some Rare Side Effects. *J Endocr Soc.* 2022 Mar 23;6(6):bvac048. doi: 10.1210/jendso/bvac048. PMID: 35475024; PMCID: PMC9032633.

73 - Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, Dutcus CE, Gianoukakis A. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2019 Jan;106:61-68. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.002. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471649.

74 - Capdevila J, Klochikhin A, Leboulleux S, Isaev P, Badiu C, Robinson B, Hughes BGM, Keam B, Parnis F, Elisei R, Gajate P, Gan HK, Kapiteijn E, Locati L, Mangeshkar M, Faoro L, Krajewska J, Jarzab B. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2022 May;32(5):515-524. doi: 10.1089/thy.2022.0027. PMID: 35403447; PMCID: PMC9145260.

75 - Ramona Dadu, Steven G. Waguespack, Steven I. Sherman, Mimi I. Hu, Naifa L. Busaidy, Camilo Jimenez, Mohammed A. Habra, Anita K. Ying, Roland L. Bassett, Maria E. Cabanillas, Efficacy and Tolerability of Different Starting Doses of Sorafenib in Patients

With Differentiated Thyroid Cancer, *The Oncologist*, Volume 19, Issue 5, May 2014, Pages 477–482, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0409>.