

## **Carcinoma midollare della tiroide (MTC) avanzato, qual è la terapia cor-RET-ta?**

Angelo, 68 anni, giunge in ambulatorio per gozzo multinodulare di recente riscontro. Non ha familiarità per tireopatie. L'ecografia mostra un nodulo tiroideo sinistro di 6 cm e linfadenopatie laterocervicali omolaterali sospette. Gli esami sono indicativi di eutiroidismo (TSH-r 2.1 mUI/L), gli Ab-TPO e Ab-Tg sono negativi, mentre la calcitonina (CT) sierica è molto elevata (9400 pg/mL, v.n.< 10). Il sospetto di MTC è confermato dalla CT sul liquido di lavaggio sia a livello del nodulo sia linfonodale. La TC collo e torace con mezzo di contrasto conferma i reperti ecotomografici: massa del lobo tiroideo sinistro e adenopatie laterocervicali omolaterali sospette in senso neoplastico ai livelli laterocervicali Ib, II e V; al torace non adenomegalie ilari, ai campi polmonari non addensamenti parenchimali di significato patologico attuale.

L'analisi genetica su sangue non rileva mutazioni germinali del protooncogene RET.

Completiamo gli accertamenti escludendo un iperparatiroidismo e determinando meta- e normetanefrine urinarie che risultano normali.

Angelo viene sottoposto a tiroidectomia totale e svuotamento del comparto centrale e laterocervicale bilaterale con conferma istologica di MTC, stadio pT3a N1b. La caratterizzazione molecolare mediante Next Generation Sequencing (NGS) sul pezzo operatorio rileva una mutazione somatica di RET.

Due mesi dopo la CT circolante è normale (6.3 pg/mL) come il CEA (2 ng/mL, v.n.< 4.5), e l'ecografia del collo è negativa per residuo di malattia.

Durante il follow up si assiste a graduale incremento della CT circolante (27 pg/mL a 12 mesi dall'intervento chirurgico, 57 pg/mL a 18 mesi, 218 pg/mL a 24 mesi, 729 pg/mL a 30 mesi), con un *doubling time* di 4.5 mesi. La TC con mezzo di contrasto a 30 mesi evidenzia una recidiva di malattia con interessamento linfonodale e polmonare. La PET-FDG conferma l'ipercaptazione a livello dei linfonodi retro-tracheali bilaterali e sovraclaveari destri, a livello di un nodulo polmonare apicale destro (11 mm) e ilare destra.

Le opzioni vengono discusse con Angelo, ed alla luce della rapida progressione biochimica e strumentale di malattia si concorda per l'avvio di una terapia sistemica.

**Considerate le attuali indicazioni delle società scientifiche, le concessioni e le limitazioni imposte dagli enti competenti (EMA, AIFA), quale terapia fra le seguenti è la più appropriata da proporre al paziente, oggi, nel nostro Paese?**

1. *Terapia radiometabolica con Iodio-131*
2. *Selpercatinib*
3. *Pralsetinib*
4. *Vandetanib o cabozantinib*

Vandetanib o cabozantinib

Perché?

La terapia del MTC sporadico prevede la tiroidectomia e lo svuotamento del comparto centrale del collo, con eventuale estensione al comparto laterocervicale omo- o bilaterale a seconda dell'estensione del tumore e dei valori di CT circolante.

A differenza dei tumori papillari e follicolari tiroidei le cellule C non sono sensibili allo Iodio-131 (risposta 1 errata).

Il follow up prevede la determinazione periodica di CT, CEA, del loro *dubbling time*, ecografia del collo ed eventuale imaging di approfondimento.

I casi di malattia strutturale progressiva o sintomatica, non resecabile, sono candidabili a terapia sistemica. Vandetanib e cabozantinib, inibitori tirosin-kinasici (TKIs), possono essere impiegati come agenti di prima linea nella terapia del MTC avanzato progressivo in quanto incrementano la *progression-free survival* (PFS), l'*objective response rate* (ORR) e l'*overall survival* (OS).

Più recentemente, nuovi inibitori più selettivi per RET e con minore tossicità, sono stati valutati in trial di fase I/II (LIBRETTO-001, ARROW) in pazienti con MTC RET-mutato avanzato con risultati che potrebbero giustificare il loro come farmaci di prima linea.

Selpercatinib è stato approvato dalla FDA per il trattamento del MTC metastatico RET-mutato in soggetti di età superiore a 12 anni. EMA (EMA/681951/2022) e AIFA lo hanno approvato con le medesime indicazioni ma in Italia al momento è possibile la sua rimborsabilità come monoterapia per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con cancro midollare della tiroide (MTC) avanzato con mutazione di RET che richieda terapia sistemica solo dopo precedente trattamento con cabozantinib e/o vandetanib e ciò nonostante il documento di AIFA dell'8 ott 2022 sulle caratteristiche del prodotto (Retsevmo) non lo indichi più come trattamento di seconda linea

Pralsetinib è stato approvato dalla FDA con gli stessi criteri, ma al momento non è approvato dall'ente europeo e non è utilizzabile. Quindi al momento in Italia la terapia con selpercatinib è una valida alternativa in caso di fallimento della terapia con i TKIs di prima linea (per progressione di malattia, o per AEs), mentre pralsetinib non è prescrivibile (risposte 2 e 3 errate).

## Bibliografia di riferimento

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et. al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610.
2. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, et. al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):337-350.
3. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2022 Jul;33(7):674-684
4. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R, et. al. LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. *Future Oncol*. 2022 Sep;18(28):3143-3150
5. Angelousi A, Hayes AR, Chatzellis E, Kaltsas GA, Grossman AB. Metastatic medullary thyroid carcinoma: a new way forward. *Endocr Relat Cancer*. 2022 May 31;29(7): R85-R103

Dott. Jacopo Bertini

Dip. Di Medicina Interna e Terapia Medica Università di Pavia

[jacopo.bertini01@universitadipavia.it](mailto:jacopo.bertini01@universitadipavia.it)

Flavia Magri

Dip. Di Medicina Interna e Terapia Medica Università di Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia