

DTC RADIOIODIO-REFRATTARIO: LENVATINIB A BASSO DOSAGGIO

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La maggioranza dei carcinomi differenziati della tiroide (DTC) ha una prognosi molto favorevole, tuttavia nel tempo il 5-10% dei pazienti sviluppa una malattia metastatica e circa i due terzi di questi diventano refrattari al radioiodio (RR-DTC). In questo sottogruppo (circa il 5% di tutti i DTC), quando la malattia è sintomatica e/o in progressione, si valuta l'inizio di una terapia sistemica con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) (1).

Il lenvatinib è un TKI approvato, sulla base dei risultati dello studio SELECT, come prima scelta per il trattamento dei pazienti affetti da DTC localmente avanzato o metastatico in progressione (2). Tuttavia, la maggior parte dei pazienti in trattamento con lenvatinib sviluppa effetti avversi correlati al trattamento (TEAE), che necessitano di una sospensione temporanea e/o di una riduzione della dose, che possono ridurre l'efficacia.

Un recente **studio multicentrico di fase 2 randomizzato in doppio cieco** in rapporto 1:1 ha valutato sicurezza ed efficacia di un dosaggio iniziale di lenvatinib inferiore rispetto al dosaggio *standard* (3).

I principali **criteri di inclusione** erano:

- età ≥ 18 anni;
- ECOG PS ≤ 2 ;
- al massimo un solo precedente trattamento con farmaci anti-VEGF/VEGF-R (non lenvatinib);
- conferma istologica o citologica di RR-DTC, con evidenza di progressione negli ultimi 13 mesi e malattia misurabile secondo criteri RECIST.

Obiettivi primari erano la valutazione di:

- efficacia, tramite il tasso di risposta obiettiva alla 24^a settimana (ORR_{wk24});
- sicurezza, tramite TEAE di grado ≥ 3 nelle prime 24 settimane dalla randomizzazione.

Il trattamento è stato proseguito fino a progressione di malattia, sviluppo di tossicità inaccettabile, eventuale richiesta di interruzione del trattamento, ritiro del consenso informato o mancato *follow-up*. I pazienti in progressione hanno proseguito il *follow-up* per sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da malattia dopo la successiva linea di trattamento (PFS2) fino alla data stabilita per l'analisi primaria, ovvero quando l'ultimo paziente arruolato aveva completato la 24^a settimana di valutazione.

152 pazienti (età mediana 65.5 anni) sono stati randomizzati al dosaggio *standard* (24 mg/die, LEN24, n = 75) o al dosaggio ridotto (18 mg/die, LEN18, n = 77), con stratificazione per età (≤ 65 anni o > 65 anni) e *performance status* (ECOG 0 vs 1 o 2). L'eventuale sospensione e riduzione della dose è stata operata sulla base del grado di tossicità.

Alla data *cut-off* per l'analisi primaria:

- erano ancora in trattamento 43 pazienti (57.3%) nel braccio LEN24 vs 35 pazienti (45.5%) nel braccio LEN18;
- avevano interrotto il trattamento per progressione di malattia 13 pazienti (17.3%) del braccio LEN24 vs 20 (26%) del braccio LEN18.

Efficacia: l'ORR_{wk24} era 57.3% (IC 95% 46.1–68.5) nel braccio LEN24 vs 40.3% (IC 95% 29.3–51.2) nel braccio LEN18. La differenza tra i due gruppi, utilizzando LEN24 come controllo, era -17.1% (IC 95% -32.7, -1.4) con un *odds ratio* di 0.5 (IC 95% 0.26–0.96). Il limite inferiore dell'IC dell'*odds ratio* risultava più basso del margine di non-inferiorità prestabilito, per cui **LEN18 non si dimostrava non-inferiore a LEN24**. La ORR globale era simile alla ORR_{wk24} in entrambi i gruppi. Le analisi di sottogruppo dell'ORR sembravano favorire il braccio LEN24, indipendentemente dal precedente utilizzo di terapia contro il VEGF. La mediana della PFS non è stata raggiunta nel braccio LEN24 vs 24.4 mesi nel braccio LEN18. La mediana di OS non è stata raggiunta in entrambi i bracci e a 12 mesi l'OS era 90% nel LEN24 vs 86.5% nel LEN18.

Sicurezza: alla 24^a settimana, **l'incidenza di TEAE di grado ≥ 3 era simile nei due bracci** (61.3% per LEN24 vs 57.1% per LEN18). I più frequenti erano, rispettivamente: ipertensione (25.3% vs 19.5%), proteinuria (6.7% vs 5.2%) e astenia (2.7% vs 5.2%). Nei due bracci LEN24 e LEN18, i TEAE hanno portato, rispettivamente, a:

- sospensione della terapia nel 64% vs 66.2%;
- riduzione della dose nel 69.3% vs 59.7%;
- interruzione del trattamento nel 14.7% vs 16.9%.



Il tempo mediano alla prima riduzione della dose è stato di 15.3 settimane (IC 95% 12.1–20.1) nel braccio LEN24 vs 24.1 settimane (IC 95% 11.1–35.9) nel braccio LEN18. Nel complesso, 9/152 (5.9%) pazienti hanno sviluppato un TEAE fatale, uno solo dei quali (nel braccio LEN24) è stato considerato possibilmente correlato al trattamento. **Esposizione al trattamento:** l'intensità della dose per paziente era 18.7 mg/die nel braccio LEN24 e 15.4 mg/die nel braccio LEN18. La durata massima di sospensione della dose era sovrapponibile nei due bracci.

Commento

L'obiettivo di questo studio era valutare se una dose iniziale più bassa di lenvatinib permettesse di mantenere la stessa efficacia della dose *standard*, con un miglior profilo di sicurezza. I risultati documentano una **differenza in ORR_{wk24} e ORR globale del 17% a favore del LEN24**, che gli autori reputano clinicamente significativa. Anche i risultati sulla PFS, benché lo studio non fosse incentrato su questo parametro, sembrano favorire il braccio LEN24. Inoltre, **l'incidenza di TEAE di grado ≥ 3 era simile nei due bracci e il profilo di sicurezza generale sovrapponibile.**

Complessivamente, i risultati dello studio non hanno dimostrato la non-inferiorità del gruppo LEN18 rispetto al gruppo LEN24 e **supportano l'utilizzo della dose iniziale *standard* di lenvatinib (24 mg/die)**, con attenzione a sospendere e ridurre la dose in caso di eventi avversi significativi.

Bibliografia

1. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* [2019, 8: 227-45](#).
2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* [2015, 372: 621-30](#).
3. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2022; 107: 776-87](#).