

## LENVATINIB: L'ESPERIENZA ITALIANA SU SICUREZZA E QUALITÀ DELLA VITA

Lenvatinib è un farmaco orale appartenente alla classe degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), utilizzato per il trattamento del carcinoma tiroideo differenziato (DTC) iodio-refrattario, con limiti legati a sicurezza e tollerabilità.

Un recente **studio osservazionale, prospettico, multicentrico**, ha valutato sicurezza e qualità della vita (QoL) di pazienti trattati con lenvatinib in 8 centri italiani, nel periodo aprile 2015-giugno 2016.

### Metodi

**Criteri di inclusione:** DTC iodio-refrattario in progressione nei 12 mesi precedenti secondo i criteri RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1*), nessuna precedente terapia con TKI, *performance status* ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-2, pressione arteriosa  $\leq 150/90$  mm Hg, normale funzione epatica, renale ed ematopoietica.

**Criteri di esclusione:** proteinuria  $\geq 1$  g/24 ore, storia di scompenso cardiaco (NYHA  $> 2$ ), intervallo QT corretto  $\geq 480$  ms, eventi avversi (AE) di grado  $\geq 2$  correlati ad altra terapia anti-neoplastica (tranne alopecia e infertilità).

**Controlli** (prima della terapia, al momento iniziale e poi ogni 28 giorni di trattamento per 6 mesi):

- esame clinico, esami ematici e urinari, ECG, ecocardiogramma (pre-terapia e successivamente se clinicamente indicato);
- gravità degli AE valutata secondo i parametri del *National Cancer Institute*;
- QoL valutata attraverso il questionario EORTC QLQ-C30 e per il dolore attraverso una scala analogica visiva (VAS).

Per la sicurezza è stato eseguito un confronto con gli studi SELECT (*trial* clinico multicentrico internazionale di fase III) e TUTHYREF (che ha raccolto i dati provenienti da studi clinici *real life*).

### Risultati

Dei 39 reclutati, hanno completato lo studio **36 pazienti** (età mediana 64 anni, *range* 45-80), 69.2% con carcinoma papillifero e 35.9% follicolare (forma mista in 2 casi). I siti di metastasi più frequenti erano: polmoni (83.8%), linfonodi (75.7%), osso (40.5%) e fegato (13.5%).

La **durata** complessiva della terapia è stata di **36 mesi** (mediana, *range* 2-58) ed è ancora in corso dopo 5 anni in 11/39 pazienti (28.2%).

Tutti i pazienti hanno avuto almeno un **AE** (tabella): di grado 1 o 2 nella maggior parte dei casi, di grado 3-4 nel 52.8%, in particolare ipertensione arteriosa in 9/36 (25%) e sia mucosite/stomatite che astenia in 3/36 (8.3%).

Evento avverso	Frequenza	Mediana di insorgenza in giorni ( <i>range</i> )
Ipertensione arteriosa	80.5%	14 (1-138)
Astenia	58.3%	27 (1-165)
Diarrea	36.1%	85 (27-218)
Mucosite/stomatite	33.3%	33 (8-272)
Sindrome mani-piedi	33.3%	80 (8-141)
Perdita di peso	30.5%	picco a 83 giorni (4-178)

Sono stati registrati anche, in minor percentuale, anoressia, disfagia, disfonia, mialgia, artralgia, nausea, proteinuria, eruzione cutanea.

La **gestione degli AE** ha richiesto un aggiustamento della dose (riduzione o sospensione temporanea) in 31/39 pazienti (79.5%), dopo una mediana di 2 mesi dall'inizio della terapia.



Comparando pazienti con caratteristiche clinico-patologiche simili, le differenze rilevate riguardo alla sicurezza sono state:

- minore frequenza di diarrea (36.1 vs 59.4%), nausea (11.1 vs 41 %) e proteinuria (11.1 vs 31%) rispetto al SELECT e di perdita di peso rispetto al TUTHYREF (30.5 vs 59%);
- minore gravità di ipertensione arteriosa rispetto al SELECT (grado > 3 in 31 vs 61.6% dei pazienti ipertesi);
- maggior frequenza di riduzione della dose (79.5% vs 68% nel SELECT e 59% nel TUTHYREF), ma minor tasso di sospensione per qualsiasi motivo (20.5% vs 42.7% nel TUTHYREF).

Per quanto riguarda la **QoL**, EORTC-QLC C30 e VAS sono stati completati in 27 e 34 pazienti rispettivamente, con una mediana di trattamento e *follow-up* di 5.4 mesi (*range* 0.5-7.8). Non sono stati rilevati cambiamenti statisticamente significativi durante la terapia in nessuna delle aree esplorate; relativamente all'andamento dei sintomi, solo la diarrea è significativamente peggiorata.

### Conclusione

L'esperienza italiana conferma in linea generale i dati della letteratura, con lieve, ma significativa, minore prevalenza e severità di alcuni AE. Secondo gli autori, queste differenze potrebbero essere, almeno in parte, spiegate dalla minor dose mediana giornaliera (14 mg vs 20 mg nel TUTHYREF e 17.2 mg nel SELECT) e da una diversa strategia basata su una più precoce riduzione o sospensione della dose per la gestione delle tossicità.

### Commento

**Punti di forza** dello studio sono il disegno prospettico e la provenienza uniforme dei dati dalla realtà italiana.

Possibili **bias** nell'interpretazione dei risultati possono essere legati all'esiguità del campione, all'arruolamento esclusivo di pazienti *naïve* per la terapia con TKI (a differenza dello studio SELECT che comprendeva anche pazienti già trattati), alla mancanza di possibili correlazioni con dati biochimici, tra cui i valori di TSH ed ormoni tiroidei.

Rispetto alla valutazione della QoL, la mancanza di differenze statisticamente significative potrebbe essere legata al ridotto tempo di osservazione; inoltre, sarebbe interessante correlare questo *end-point* anche con la risposta alla terapia, dal momento che è prevedibile che un paziente in progressione nonostante lenvatinib percepisca una QoL peggiore rispetto a chi ottiene migliori risultati.

Lenvatinib è una preziosa opzione terapeutica nella terapia del DTC avanzato e iodio-refrattario, in attesa dell'auspicabile sviluppo di farmaci sempre più mirati e perciò sempre meno tossici. La gestione degli AE deve essere accurata, con un monitoraggio ben strutturato e costante, per cercare di ridurre al minimo il tasso di sospensione del farmaco e la conseguente riduzione della sopravvivenza libera da malattia.

L'esperienza clinica, confermata anche da questo gruppo di esperti italiani, sembra indicare che, **piuttosto che continuare la terapia "a tutti i costi", può essere utile ricorrere a brevi periodi di riduzione o sospensione della terapia**, con l'obiettivo di riprenderla più velocemente possibile e migliorare la *compliance* del paziente, laddove la gestione degli AE non sia possibile con altre misure farmacologiche e/o comportamentali.

### Bibliografia

1. Giani C, Valerio L, Bongiovanni A, et al. Safety and quality of life data from an Italian expanded access program of lenvatinib for treatment of thyroid cancer. *Thyroid* [2020](#), DOI: [10.1089/thy.2020.0276](#).
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. Berdelou A, Borget I, Godbert Y, et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid* [2018](#), **28**: 72-8.