

LENVATINIB + PEMBROLIZUMAB PER IL CARCINOMA TIROIDEO ANAPLASTICO

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

In ambito oncologico endocrino, il carcinoma tiroideo anaplastico (CTA), il carcinoma surrenalico e il carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato sono accumulati da una gestione complessa, correlata al comportamento biologico altamente aggressivo e alla mancanza di opzioni terapeutiche efficaci. Negli ultimi anni, l'impiego in oncologia di nuovi farmaci modulanti il sistema immunitario (cosiddetta immuno-terapia oncologica) ha consentito l'apertura di nuovi scenari nella gestione dei pazienti con questa tipologia di neoplasie a prognosi finora infausta.

Il CTA rappresenta circa il 2% di tutti i tumori della tiroide, ma ha una prognosi talmente infausta da causare da solo circa la metà dei decessi per cancro della tiroide. Recentemente, risultati promettenti sono stati osservati attraverso l'impiego della combinazione di inibitori BRAF/MEK (dabrafenib e trametinib), la quale trova indicazione in quel 25% di pazienti con CTA con mutazione di BRAF. Tuttavia, nel restante 75% dei pazienti senza tale mutazione, i tassi di risposta alla terapia convenzionale (resezione chirurgica, radioterapia e chemioterapia), sono del 10-20% e la sopravvivenza mediana non supera i 6 mesi.

Lo studio (1)

Disegno. Studio **osservazionale retrospettivo** per analizzare efficacia e tossicità della combinazione terapeutica lenvatinib (inibitore multi-chinasico) e pembrolizumab (inibitore di PD-1, *programmed cell-death-1*).

Pazienti. Sei pazienti con CTA e due con carcinoma tiroideo poco differenziato (n = 2) **in fase metastatica (stadio IVC)**. Tutti (età media 66.4 anni) erano stati sottoposti ad intervento chirurgico seguito da radioterapia esterna (7/8 pazienti), chemioterapia (6/8) o radioiodio terapia (2/8). Erano stati inoltre effettuati il sequenziamento dell'esoma completo da campioni di tumore in paraffina e la valutazione dell'espressione immuno-istochimica di PD-L1. **Nessun paziente presentava la mutazione BRAF^{V600E}.**

Intervento. Il lenvatinib è stato iniziato alla posologia di 24 o 20 mg/die (rispettivamente se peso corporeo > o < 80 kg), aggiungendo dopo 1-4 settimane pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane.

Risultati. Si sono osservati:

- **risposta completa in 4/8** pazienti entro 16 mesi;
- risposta parziale in 2/8;
- stabilizzazione di malattia in 1/8;
- progressione di malattia entro un mese dal trattamento in 1/8;
- **sopravvivenza libera da progressione di malattia pari a 17.6 mesi (mediana);**
- sopravvivenza globale di 19 mesi (mediana).

I pazienti con la risposta migliore e duratura erano quelli con maggior carico di mutazioni somatiche e più alta percentuale di cellule tumorali positive al PD-L1.

Effetti secondari di grado III/IV in circa un terzo dei pazienti, risolti dopo riduzione della posologia del lenvatinib, tranne in uno per il quale il trattamento è stato sospeso per persistenza di anoressia grave.

Commento

Studi precedenti avevano valutato l'efficacia del lenvatinib in mono-terapia nei pazienti con CTA, che, considerando l'assenza di valide alternative terapeutiche, aveva mostrato benefici in termini di risposta obiettiva e prolungamento della sopravvivenza libera da progressione. Alcune evidenze in vivo avevano inoltre mostrato la capacità del lenvatinib di potenziare la risposta alla terapia con inibitori dei *check-point* immunitari.

I risultati ottenuti attraverso l'associazione lenvatinib/pembrolizumab sono davvero sorprendenti: il 75% dei pazienti presentava una risposta obiettiva e la sopravvivenza mediana risultava circa il triplo rispetto a quanto ottenuto in precedenza con i classici protocolli chemioterapici (taxolo/carboplatino, doxorubicina). La ricerca delle mutazioni somatiche e dell'espressione tissutale del PD-L1 ha consentito l'identificazione dei pazienti con risposta migliore al trattamento.



Pasqualino Malandrino (pasqualinomalandrino@gmail.com) & Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) (vdg@iol.it)

Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco,

Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

In occasione dell'ultimo convegno dell'*American Thyroid Association*, gli stessi autori hanno presentato i risultati ottenuti in una più ampia casistica di 26 pazienti con CTA, confermando i dati promettenti già osservati (2).

Un'ulteriore possibilità potrà essere l'impiego di tale terapia in modalità neoadiuvante, in modo da consentire la riduzione della massa tumorale e la conseguente rimozione chirurgica. Non è da escludere che il pembrolizumab possa in futuro essere associato anche ad altri agenti terapeutici con maggior capacità di stimolare l'espressione antigenica e l'immunogenicità del tumore rispetto al lenvatinib.

Questo risultato è di notevole **interesse clinico**. Oggi il paziente con CTA si trova davanti a un bivio in relazione alla mutazione di BRAF: se presente, la terapia sarà la combinazione di inibitori BRAF/MEK; se assente, sarà la combinazione lenvatinib/pembrolizumab. La conferma di questo orientamento terapeutico verrà dai risultati dei *trial* in corso.

È, tuttavia, ancora poco chiaro come intervenire in quei pazienti con bassa espressione di PD-1 o PD-L1 e quindi scarsa probabilità di risposta agli inibitori dei *check-point* immunitari. Una valida possibilità terapeutica potrebbe essere l'impiego di farmaci inibitori di TRK (larotrectinib o entrectinib) o RET (selpercatinib o pralsetinib) nei pazienti, rispettivamente, portatori di fusione genica di NTRK o RET (3).

Bibliografia

1. Dierks C, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* [2021, 31: 1076-85](#).
2. Dierks C, et al. Lenvatinib/Pembrolizumab in metastasized anaplastic thyroid carcinoma (ATC): interim results of the ATLEP Trial. 90th ATA Annual Meeting [2021: abstract #4](#).
3. Bible KC, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* [2021, 31: 337-86](#).