

CABOZANTINIB PER I CARCINOMI TIROIDEI DIFFERENZIATI IODO-REFRATTARI

INTRODUZIONE

Generalmente, la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (DTC) è favorevole, con sopravvivenza a 5 anni > 90%. Tuttavia, in circa il **15%** dei DTC si manifestano **recidive loco-regionali e/o metastasi a distanza** e circa i **due terzi di questi tumori diventano refrattari al trattamento con radioiodio**. La mediana della sopravvivenza complessiva per i pazienti con DTC metastatici radioiodio-refrattari (RR-DTC) è < 5 anni.

In questi casi, si può prendere in considerazione una terapia sistemica con **inibitori delle tirosin-chinasi (TKI)**, tra cui sono ad oggi approvati lenvatinib e sorafenib (1,2). Il trattamento porta inizialmente a un buon controllo di malattia nella maggior parte dei RR-DTC, anche se molti pazienti sviluppano una resistenza, con progressione di malattia. Attualmente, le opzioni terapeutiche per questi casi sono poche e non esiste uno *standard* terapeutico.

Il **cabozantinib** è un inibitore multi-chinasico diretto contro VEGF-R2, MET, AXL e RET, approvato per il trattamento dei carcinomi midollari della tiroide, che ha mostrato benefici clinici in pazienti con tumori solidi precedentemente trattati con TKI, inclusi carcinomi renali ed epato-carcinomi. Inoltre, ha mostrato attività clinica in pazienti con RR-DTC nel corso di studi di fase 1 e 2, indipendentemente da un pregresso trattamento con TKI (3-5).

LO STUDIO COSMIC-311 (6)

Disegno: studio multicentrico di fase 3, con randomizzazione in doppio cieco a cabozantinib (60 mg/die per os) o *placebo*, in rapporto 2:1. Il trattamento è stato continuato fino a conferma di progressione di malattia secondo i criteri RECIST o fino a comparsa di tossicità inaccettabile. I partecipanti nel gruppo *placebo* potevano inoltre passare al trattamento in aperto con cabozantinib dopo conferma di progressione di malattia.

Criteri di inclusione:

- DTC (papillari, follicolari o varianti istologiche) non candidabili al trattamento con radioiodio;
- precedente trattamento con lenvatinib e/o sorafenib;
- progressione di malattia (secondo i criteri RECIST) durante o dopo il trattamento con TKI.

Obiettivi primari:

- tasso di risposta oggettiva, inteso come proporzione di pazienti con risposta completa o parziale secondo i criteri RECIST, dopo almeno 6 mesi di *follow-up*, nei primi 100 pazienti randomizzati al trattamento (popolazione *objective response rate intention-to-treat*, OITT);
- progressione libera da malattia (*progression free survival*, PFS), intesa come tempo intercorso dalla randomizzazione alla prima progressione secondo i criteri RECIST o alla morte per qualsiasi causa, in tutti i soggetti arruolati (popolazione *intention-to-treat*, ITT).

Obiettivi secondari: sopravvivenza complessiva, durata di risposta, sicurezza.

Risultati

Sono stati arruolati **187 pazienti** (età media 66 anni), randomizzati al trattamento con cabozantinib (n = 125) o *placebo* (n = 62). L'analisi dei dati preliminari pubblicati in questo studio è stata effettuata 6 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente nella popolazione OITT. Il 63% dei soggetti era stato precedentemente trattato con lenvatinib, il 60% con sorafenib e il 24% con entrambi i trattamenti.

Tasso di risposta oggettiva nella popolazione OITT: **15%** (10/67) nei soggetti trattati con cabozantinib rispetto a 0% (0/33) nel gruppo *placebo*, anche se la differenza tra i due gruppi non era statisticamente significativa. La mediana della durata di risposta non è stata raggiunta, in quanto, al termine della raccolta dei dati, 9/10 pazienti avevano mantenuto la risposta al trattamento, mentre solo uno aveva manifestato progressione di malattia.

Riduzione di almeno una lesione target nella popolazione OITT: **76%** dei soggetti trattati con cabozantinib vs 29% nel gruppo *placebo*.



PFS: significativo miglioramento nella popolazione ITT, in parte come conseguenza del maggiore tasso di stabilizzazione di malattia nei trattati con cabozantinib (43%) rispetto al gruppo di controllo (16%). La mediana della PFS non è stata raggiunta nel gruppo cabozantinib, mentre nel gruppo *placebo* era di 1.9 mesi. La PFS a 6 mesi è stata stimata al 57% nel gruppo cabozantinib vs 17% nel gruppo di controllo.

Sopravvivenza: sono stati registrati 17 decessi (14%) nel gruppo cabozantinib vs 14 (23%) nel gruppo *placebo*. La mediana della sopravvivenza complessiva non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi, con una sopravvivenza complessiva stimata a sei mesi dell'85% (IC95% 75–91) nel braccio cabozantinib e del 73% (58.4–83.7) nel braccio di controllo.

Eventi avversi di grado 3 o 4: si sono verificati nel 57% dei trattati con cabozantinib vs il 26% dei trattati con *placebo*. I più frequenti erano eritro-disestesia palmo-plantare (10% vs 0%), ipertensione arteriosa (9% vs 3%) e astenia (8% vs 0%). Eventi avversi gravi correlati al trattamento si sono verificati nel 16% del gruppo cabozantinib e nel 2% del gruppo *placebo*. Non sono stati registrati decessi correlati al trattamento. Nel gruppo di soggetti trattati con cabozantinib è stata necessaria una riduzione di dose nel 56% dei casi, una seconda riduzione del dosaggio nel 22% e l'interruzione del trattamento a causa di effetti avversi gravi nel 5%.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio, nonostante il periodo relativamente breve di osservazione, sembrano mostrare un **significativo prolungamento della PFS** nei pazienti affetti da RR-DTC precedentemente trattati con TKI e in progressione, trattati con cabozantinib. Considerato il breve periodo di *follow-up*, il beneficio sulla PFS potrebbe indicare che il cabozantinib è in grado di determinare una stabilizzazione di malattia in una popolazione che altrimenti andrebbe incontro a rapida progressione. La breve durata della PFS nel gruppo *placebo* (1.9 mesi), addirittura inferiore a quella stimata nel disegno dello studio (5.5 mesi), indica infatti la natura aggressiva della malattia in progressione dopo almeno un trattamento con TKI. Tale beneficio sembra essere complessivamente confermato anche dall'analisi dei dati sulla sopravvivenza, mentre per quanto riguarda il tasso di risposta oggettiva, i dati raccolti non sono statisticamente significativi. Per finire, il cabozantinib si è dimostrato un farmaco maneggevole e con un **profilo di tossicità prevedibile**.

Tuttavia, questo studio presenta diversi **limiti**. Innanzitutto, il periodo di osservazione è molto breve, limitando l'interpretazione dei dati sulla sopravvivenza, a loro volta ulteriormente inficiati dalle ridotte dimensioni del campione e dalla possibilità di *cross-over* dei pazienti in *placebo*. Ad ogni modo, i dati pubblicati sono degni di nota per il trattamento di una patologia aggressiva per cui oggi disponiamo di poche strategie terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Brose MS, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [2014, 384: 319-28](#).
2. Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* [2015, 372: 621-30](#).
3. Cabanillas ME, Brose M S, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2014, 24: 1508-14](#).
4. Cabanillas ME, et al. Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. *J Clin Oncol* [2017, 35: 3315-21](#).
5. Brose MS, et al. A phase II trial of cabozantinib (CABO) for the treatment of radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid carcinoma (DTC) in the first-line setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* [2018, 36: abstr 6088](#).
6. Brose MS, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [2021, 22: 1126-38](#).