

## 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  $\geq 18$  anni;
- ECOG PS  $\leq 2$ ;
- 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<sup>a</sup> settimana (ORR<sub>wk24</sub>);
- sicurezza, tramite TEAE di grado  $\geq 3$  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<sup>a</sup> 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 ( $\leq 65$  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<sub>wk24</sub> 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<sub>wk24</sub> 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<sup>a</sup> settimana, **l'incidenza di TEAE di grado  $\geq 3$  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<sub>wk24</sub> 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  $\geq 3$  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](#).