

Impatto della dose iniziale sul trattamento con lenvatinib nel carcinoma tiroideo differenziato avanzato.

Introduzione: La dose giornaliera iniziale di lenvatinib raccomandata per il trattamento del carcinoma tiroideo differenziato (DTC) progressivo, radioiodio-refrattario (RAIT), localmente avanzato o metastatico, è di 24 mg. Un trial di fase II ha evidenziato che dosi iniziali inferiori (18 mg) sono meno efficaci della dose piena nell'ottenere una risposta oggettiva di malattia, senza portare a un beneficio significativo in termini di tollerabilità. Ciò nonostante, studi *real-life* riportano frequentemente dosi iniziali di lenvatinib ridotte, al fine di ridurre l'occorrenza di tossicità gravi. Il rapporto rischio-beneficio di questo approccio rimane ad oggi incerto.

Obiettivi: Lo scopo del presente studio è stato confrontare, in pazienti affetti da RAIT-DTC avanzato, l'efficacia e la sicurezza di lenvatinib iniziato alla dose piena di 24 mg/die rispetto a dosi iniziali ridotte.

Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente 34 pazienti trattati con lenvatinib. L'efficacia è stata valutata come *overall survival* (OS, ovvero il tempo tra l'inizio di lenvatinib e il decesso del paziente) e *treatment failure free survival* (TFFS, ossia il tempo tra l'inizio di lenvatinib e l'aumento della dose, la progressione di malattia o la morte del paziente, qualunque occorresse prima). La sicurezza è stata valutata tramite l'incidenza di eventi avversi severi (grado ≥ 3) e la necessità di riduzioni, interruzioni o sospensioni di lenvatinib.

Risultati: I 16 pazienti trattati con dosi ridotte (mediana 10 mg, range interquartile 10-20 mg) erano più anziani (età mediana: 77.1 vs 65.2 anni, $p=0.001$), con BMI inferiore (23.5 vs 27.2 kg/m², $p=0.03$) e performance status peggiore (ECOG ≥ 1 : 50% vs 11.1%, $p=0.01$) rispetto a quelli che avevano iniziato il trattamento a dose piena. L'istotipo tumorale e le sedi metastatiche erano simili nei due gruppi. La OS e la TFFS erano comparabili nel gruppo a dose piena e a dose ridotta: rispettivamente, 69 vs 78 mesi (hazard ratio (HR) 1.58, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.41–6.12, $p=0.5$) e 36 vs 42 mesi (HR 1.35, IC 95% 0.55-3.28, $p=0.5$). Non sono emerse differenze nella frequenza delle riduzioni di dose (88.9 vs 81.2%, $p=0.5$) e nelle interruzioni transitorie (72.2 vs 81.2%, $p=0.5$), mentre eventi avversi di grado ≥ 3 (77.8% vs 43.7%, $p=0.04$) e sospensioni definitive (16.7% vs 0%, $p=0.07$) sono risultate più frequenti nel gruppo a dose piena.

Conclusione: L'inizio del trattamento con lenvatinib a dose ridotta sembra una strategia efficace nei pazienti più fragili, migliorando la tollerabilità al farmaco senza compromettere il controllo della malattia.