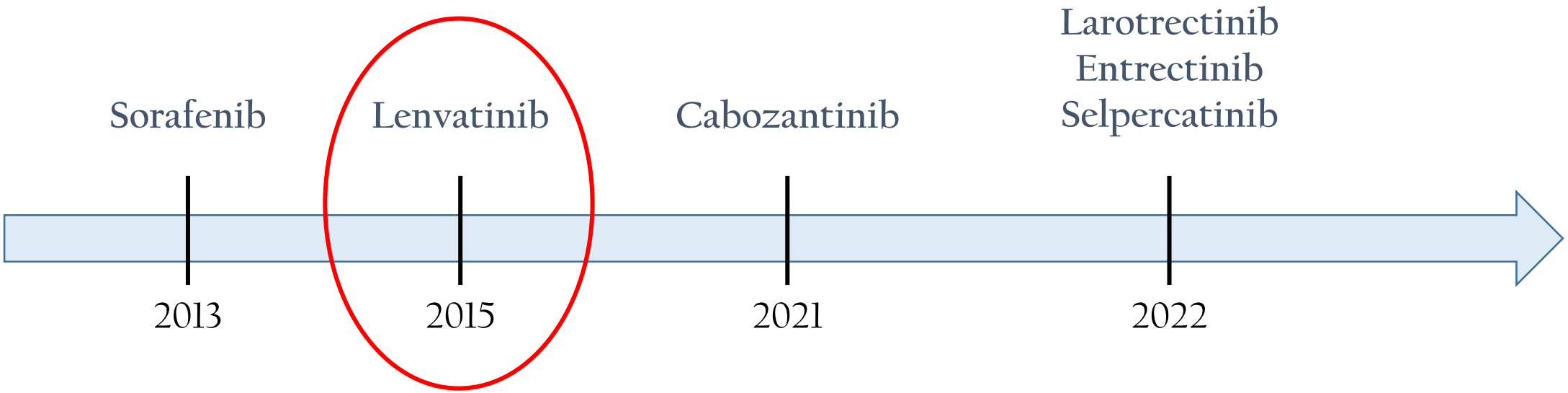
LA TERAPIA CON LENVATINIB A 8 ANNI DALLO STUDIO REGISTRATIVO SELECT: LE ESPERIENZE DI REAL LIFE

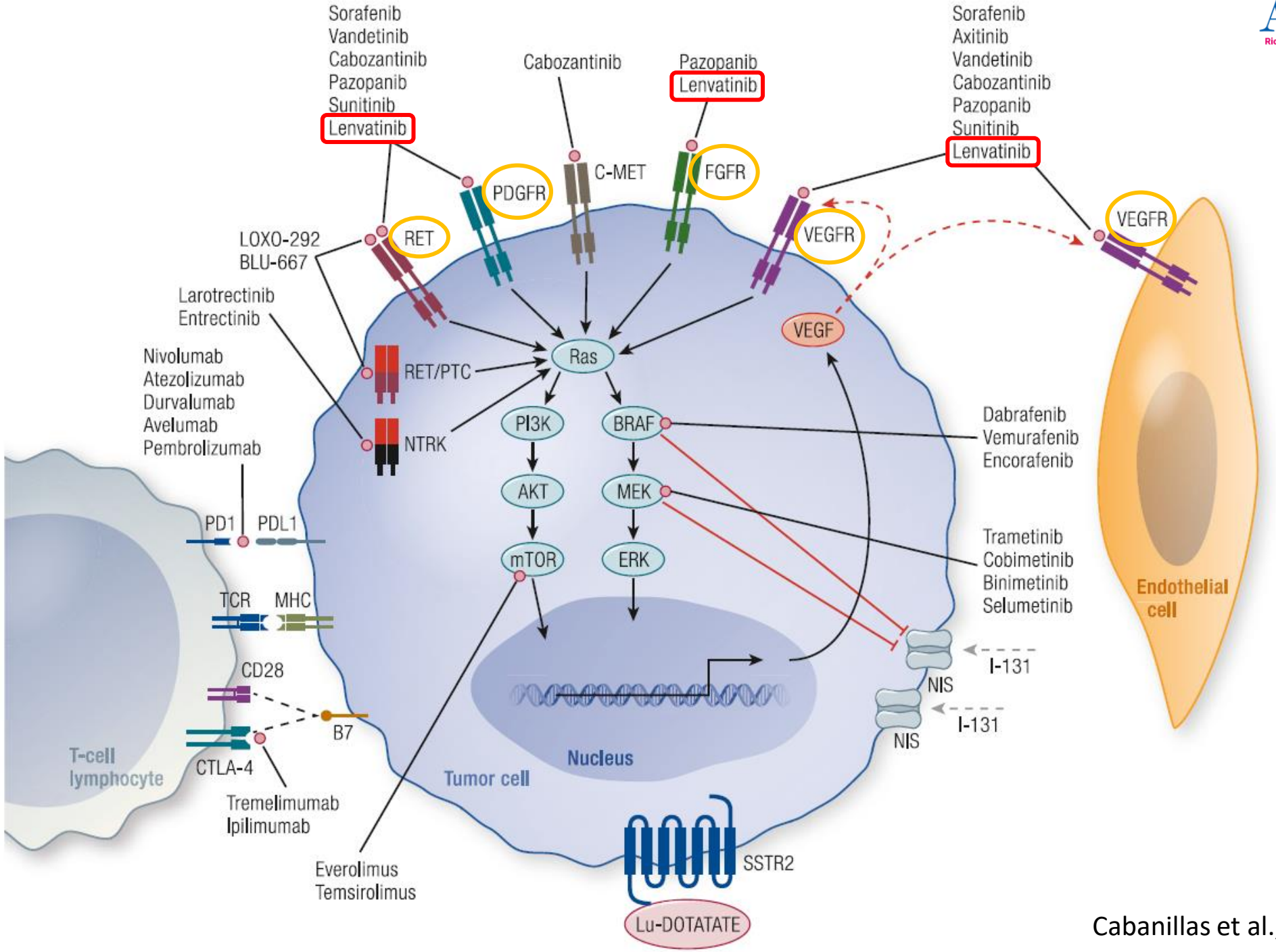
Simone de Leo

Istituto Auxologico Italiano, IRCCS

Auxologico
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS

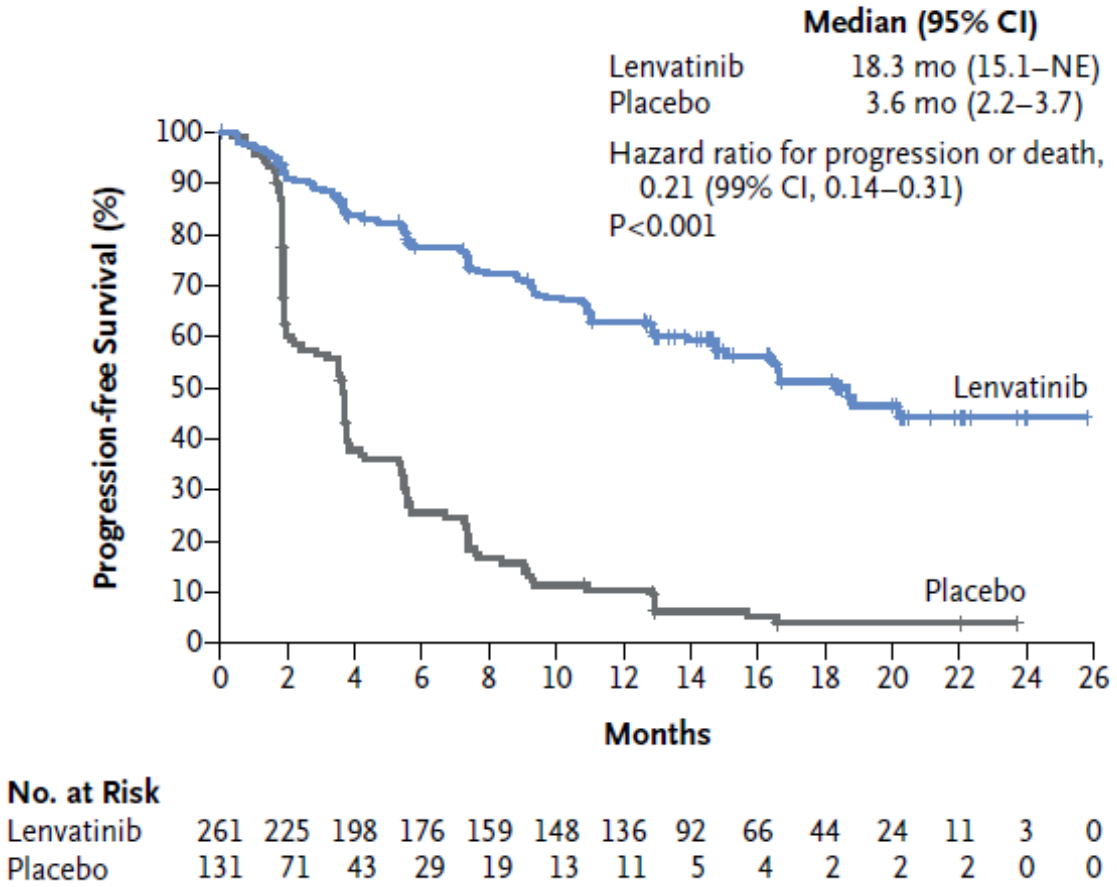
Farmaci nel carcinoma differenziato della tiroide avanzato





Cabanillas et al., 2019 Endocr Rev

Studio SELECT



Sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati con Lenvatinib vs placebo

Lenvatinib ha ricevuto approvazione da FDA nel febbraio 2015, da EMA nel marzo 2015 e da AIFA nel maggio 2016

Schlumberger et al. 2015, NEJM

Studio SELECT: criteri di inclusione

Paziente con DTC radioiodio refrattario, in progressione vs imaging nei 12 mesi precedenti

Pazienti devono essere naïve al trattamento o al massimo aver ricevuto solo un altro farmaco anti VEGF/VEGFR (es. sorafenib, sunitinib, pazopanib, ecc.)

Pazienti con ECOG 0-2

Pazienti con età ≥ 18 anni

Pazienti con:

- normale funzione renale con GFR ›30 ml/min; assenza di proteinuria › 1 g/24h
- INR‹ 1.5;
- normale emocromo: N › 1500/mm^3, PLT ›100.000/mm^3, Hb ≥ 9.0 g/dl;
- normale funzione epatica : bilirubina ‹1.5 ULN; AST, ALT e ALP ‹3.0 ULN
- normale ECG (QTc ‹ 480 msec)

Esclusi pazienti con

- altre malignità «attive» negli ultimi 24 mesi,
- patologie del sangue o in tp con farmaci anticoagulanti,
- patologie che possano dare malassorbimento

Sono sufficienti gli RCTs?

European Journal of Cancer 101 (2018) 69–76

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Position Paper

The use of real-world data in cancer drug development

E. Skovlund [a,b,*], H.G.M. Leufkens [c], J.F. Smyth [d]

Comment

Strengthening evidence-based medicine with real-world evidence

Nancy A Dreyer

ndreyer@dreyerstrategies.com

Department of Epidemiology, Gillings School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27514, USA

L'affidabilità dei clinical trials è stata messa in discussione quando applicata al mondo reale.

L'EMA ha per questo approvato l'utilizzo degli studi real-life, considerandoli un elemento cruciale nel monitoraggio dei farmaci e nel supportare l'evidenza ottenuta negli RCTs

Gli RCTs restano comunque il gold standard per valutare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco

Skovlund et al. 2018 Eur J Cancer
Dreyer 2022 Lancet Healthy Longev

Real-life studies

Table 3 Review of the real-life studies published on advanced thyroid cancer patients treated with lenvatinib

Reference	Multicentric	Country	No. of patients	ECOG 0–1 (%)	Previous TKI (%)	Median age (range), years	Dose reduction (%)	Drug stop for AEs (%)	BMR PR/SD/PD (%)	Median PFS, months
Jasim/2017 [15]	No	United States	25	N/A	32	55 (27–81)	44[a]	24	50/NA/NA	N/A
Balmelli/2018 [18]	Yes	Switzerland	13	N/A	61.5	72 (37–81)	53[b]	23	31/31/8	7.2
Berdelou/2018 [19]	Yes	France	75	84	68	65 (35–88)	59[a]	16	31/51/5	10
Nervo/2018 [20]	No	Italy	12	N/A	67	61.1 (N/A)	75[b]	17	42/17/33	N/A[d]
Kim/2019 [21]	No	South Korea	23	82.6	43.5	59.7 (38.9–74.4)	39.1[a]	4.3	N/A	N/A
Lee/2019 [22]	Yes	Korea	57	N/A	89.5	67.4 (39.8–85.6)	61.4[N/A]	15.8	38/60/2[c]	5.1
Locati/2019 [23]	Yes	Italy	94	85	64	60 (22–82)	69[a]	N/A	36/41/14	10.8
Suzuki/2019 [24]	No	Japan	26	88.5	3.8	64 (30–83)	96.2[N/A]	19.2	N/A	N/A[e]
Aydemirli/2020 [25]	Yes	Netherlands	39	85	77	62 (43–80)	56[a]	39	33/37/7	9.7
Jerkovich/2020 [16]	Yes	Argentina	22	81.8	59	60 (38–79)	50[a]	9	32/32/27 + 1 CR	13.7
Masaki/2020 [14]	No	Japan	42	79	10	66 (33–83)	91[b]	10	62/24/14	13.8
Song/2020 [17]	Yes	Korea	43	N/A	74.4	67 (N/A)	74.4[a]	13.9	65/56/2	21.8
De Leo/present	No	Italy	13	100	0	66 (21–84)	70[a]	7.7	70/30/0	22

N number, *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group, *TKI* tyrosine kinase inhibitor, *AEs* adverse events, *BMR* best morphological response, *PR* partial response, *SD* stable disease, *PD* progressive disease, *PFS* progression-free survival, *N/A* not available, *CR* complete response

[N/A] Starting dose not available

[a] Patients started at variable doses

[b] All patients started at 24 mg

[c] Information available in 50 patients

[d] 12-month PFS rate of 54.6%

[e] 24-month PFS rate of 58.4%

De Leo et al. 2020, Endocrine

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, Vol. 107, No. 3, 776–787
https://doi.org/10.1210/clinem/dgab731
Clinical Research Article

Clinical Research Article

A Randomized Study of Lenvatinib 18 mg vs 24 mg in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer

Marcia S. Brose,[1] Yury Panaseykin,[2] Bhavana Konda,[3] Christelle de la Fouchardiere,[4] Brett G. M. Hughes,[5] Andrew G. Gianoukakis,[6] Young Joo Park,[7] Ilia Romanov,[8] Monika K. Krzyzanowska,[9] Sophie Leboulleux,[10] Terri A. Binder,[11] Corina Dutcus,[11] Ran Xie,[12] and Matthew H. Taylor[13]

Tumor responses	Lenvatinib starting dose/day	
	24 mg (n = 75)	18 mg (n = 77)
Week 24		
Best overall response, % (n)		
CR	0	0
PR	57.3 (43)	40.3 (31)
SD[a]	36.0 (27)	46.8 (36)
PD	2.7 (2)	5.2 (4)
Not evaluable	4.0 (3)	7.8 (6)
Objective response rate, CR + PR, % (n) [95% CI]	57.3 (43) [46.1, 68.5]	40.3 (31) [29.3, 51.2]
Difference (18 mg – 24 mg), % (95% CI)	−17.1 (−32.7, −1.4)	
Odds ratio (18 mg/24 mg) (95% CI)	0.50 (0.26, 0.96)	

Parameter	Lenvatinib starting dose/day	
	24 mg (n = 75)	18 mg (n = 77)
TEAEs as of week 24		
Patients with grade ≥3 severity TEAEs as of week 24, % (n)	61.3 (46)	57.1 (44)
Difference [18 mg – 24 mg], % (95% CI)	−4.2 (−19.8, 11.4)	
Most common grade ≥3 TEAEs (≥2%) as of week 24, % (n)		
Hypertension	25.3 (19)	19.5 (15)
Proteinuria	6.7 (5)	5.2 (4)
Asthenia	2.7 (2)	5.2 (4)
Diarrhea	2.7 (2)	2.6 (2)
Hyponatremia	1.3 (1)	3.9 (3)
Increased lipase	2.7 (2)	2.6 (2)
Myalgia	1.3 (1)	3.9 (3)
Stomatitis	2.7 (2)	2.6 (2)
Vomiting	2.7 (2)	2.6 (2)
TEAEs overall, % (n)		
Patients with any TEAEs	100 (75)	97.4 (75)

Una dose iniziale di Lenvatinib di 18 mg/die si è dimostrata inferiore in termini di efficacia, rispetto a quella da 24 mg, e con simile profilo di sicurezza

Brose et al. 2022, JCEM

Dose iniziale

Cancer Management and Research

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Low Dose of Lenvatinib Treatment for Patients of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma – A Real-World Experience

Overall Efficacy and Tolerability	n (%)
Drug dosage	
Initial median dose (mg/d), median (IQR)	10 (10–14)
Maintenance dose (mg/d), median (IQR)	10 (8–14)
Dose reduction	29 (44.6%)
Dose Interruption	26 (40.0%)
Initial drug response to lenvatinib	
Complete response (CR)	–
Partial response (PR)	16 (24.6%)
Stable disease (SD)	42 (64.6%)
Progressive disease (PD)	7 (10.8%)
Disease control rate (PR + SD)	58 (89.2%)
Progression disease at the end of follow-up	27 (41.5%)
PFS (months), median (95% CI)	26.1 (17.1-NA)
OS (months), median (95% CI)	NA (24.1-NA)

Nel real-life si tende comunque ad iniziare con una dose variabile di Lenvatinib

Negli studi real-life buone risposte anche con dosi più basse di Lenvatinib

Nel paziente anziano, con rischio di fistolizzazione, ed in caso di comorbilità è frequente l'utilizzo di dosi iniziali più basse di Lenvatinib

Jiang et al. 2021, Cancer Manag Res

Efficacia

1° Autore	Nazione	Multicentrico	Anno	N. di pazienti	PFS mediana, mesi
SELECT	Mondiale	SI	2015	392	18,3

Efficacia

1° Autore	Nazione	Multicentrico	Anno	N. di pazienti	PFS mediana, mesi
SELECT	**Mondiale**	**SI**	**2015**	**392**	**18,3**
Berdelou	Francia	SI	2017	75	10
Balmelli	Svizzera	SI	2018	13	7,2
Sugino	Giappone	NO	2018	29	24,3
Locati	Italia	SI	2019	94	10,8
Lee	Korea	SI	2019	57	5,1
De Leo	Italia	NO	2020	13	22
Aydemirli	Olanda	SI	2020	39	9,7
Masaki	Giappone	NO	2020	42	13,8
Song	Korea	SI	2020	43	21,8
Jerkovic	Argentina	SI	2020	22	13,7
Porcelli	Italia	NO	2021	23	25
Koehler	Germania	SI	2021	53	12
Hamidi	Canada	NO	2022	27	12

Efficacia

In generale gli studi real-life hanno confermato l'efficacia del Lenvatinib ma apparentemente in maniera un po' inferiore rispetto ai risultati ottenuti nello studio SELECT

- I pazienti inclusi negli studi real-life sono più «compromessi» rispetto a quelli dello studio SELECT

1° Autore	Nazione	N. di pazienti	PFS mediana, mesi	ECOG =2	ECOG >2
SELECT	**Mondiale**	**392**	**18,3**	**5%**	**0%**
Berdelou	Francia	75	10	N/A	16%
Locati	Italia	94	10,8	15%	0%
Aydemirli	Olanda	39	9,7	13%	3%
Masaki	Giappone	42	13,8	12%	9%
Jerkovic	Argentina	22	13,7	18,2%	0%

Efficacia

In generale gli studi real-life hanno confermato l'efficacia del Lenvatinib ma apparentemente in maniera un po' inferiore rispetto ai risultati ottenuti nello studio SELECT

- I pazienti inclusi negli studi real-life sono più «compromessi» rispetto a quelli dello studio SELECT
- I pazienti negli studi real-life hanno ricevuto più spesso altri TKI prima di iniziare il Lenvatinib

1° Autore	Nazione	N. di pazienti	PFS mediana, mesi	ECOG =2	ECOG >2
SELECT	**Mondiale**	**392**	**18,3**	**5%**	**0%**
Berdelou	Francia	75	10	N/A	16%
Locati	Italia	94	10,8	15%	0%
Aydemirli	Olanda	39	9,7	13%	3%
Masaki	Giappone	42	13,8	12%	9%
Jerkovic	Argentina	22	13,7	18,2%	0%

Efficacia

In generale gli studi real-life hanno confermato l'efficacia del Lenvatinib ma apparentemente in maniera un po' inferiore rispetto ai risultati ottenuti nello studio SELECT

- I pazienti inclusi negli studi real-life sono più «compromessi» rispetto a quelli dello studio SELECT
- I pazienti negli studi real-life hanno ricevuto più spesso altri TKI prima di iniziare il Lenvatinib

1° Autore	Nazione	N. di pazienti	PFS mediana, mesi	ECOG =2	ECOG >2	Precedente TKI
SELECT	**Mondiale**	**392**	**18,3**	**5%**	**0%**	**25,3%**
Berdelou	Francia	75	10	N/A	16%	68%
Locati	Italia	94	10,8	15%	0%	64%
Aydemirli	Olanda	39	9,7	13%	3%	77%
Masaki	Giappone	42	13,8	12%	9%	10%
Jerkovic	Argentina	22	13,7	18,2%	0%	59%

Efficacia

In generale gli studi real-life hanno confermato l'efficacia del Lenvatinib ma apparentemente in maniera un po' inferiore rispetto ai risultati ottenuti nello studio SELECT

- I pazienti inclusi negli studi real-life sono più «compromessi» rispetto a quelli dello studio SELECT
- I pazienti negli studi real-life hanno ricevuto più spesso altri TKI prima di iniziare il Lenvatinib
- I pazienti negli studi real-life hanno iniziato il Lenvatinib ad una dose inferiore

1° Autore	Nazione	N. di pazienti	PFS mediana, mesi	ECOG =2	ECOG >2	Precedente TKI
SELECT	**Mondiale**	**392**	**18,3**	**5%**	**0%**	**25,3%**
Berdelou	Francia	75	10	N/A	16%	68%
Locati	Italia	94	10,8	15%	0%	64%
Aydemirli	Olanda	39	9,7	13%	3%	77%
Masaki	Giappone	42	13,8	12%	9%	10%
Jerkovic	Argentina	22	13,7	18,2%	0%	59%

Efficacia

In generale gli studi real-life hanno confermato l'efficacia del Lenvatinib ma apparentemente in maniera un po' inferiore rispetto ai risultati ottenuti nello studio SELECT

- I pazienti inclusi negli studi real-life sono più «compromessi» rispetto a quelli dello studio SELECT
- I pazienti negli studi real-life hanno ricevuto più spesso altri TKI prima di iniziare il Lenvatinib
- I pazienti negli studi real-life hanno iniziato il Lenvatinib ad una dose inferiore

1° Autore	Nazione	N. di pazienti	PFS mediana, mesi	ECOG =2	ECOG >2	Precedente TKI	Start con 24 mg
SELECT	**Mondiale**	**392**	**18,3**	**5%**	**0%**	**25,3%**	**100%**
Berdelou	Francia	75	10	N/A	16%	68%	72%
Locati	Italia	94	10,8	15%	0%	64%	71%
Aydemirli	Olanda	39	9,7	13%	3%	77%	85%
Masaki	Giappone	42	13,8	12%	9%	10%	100%
Jerkovic	Argentina	22	13,7	18,2%	0%	59%	82%

Effect	Lenvatinib (N = 261)	
	All Grades	Grade ≥3
Any treatment-related adverse effect — no. of patients (%)	254 (97.3)	198 (75.9)
Hypertension	67.8	41.8
Diarrhea	59.4	8.0
Fatigue or asthenia	59.0	9.2
Decreased appetite	50.2	5.4
Decreased weight	46.4	9.6
Nausea	41.0	2.3
Stomatitis	35.6	4.2
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	31.8	3.4
Proteinuria	31.0	10.0
Vomiting	28.4	1.9
Headache	27.6	2.7
Dysphonia	24.1	1.1
Arthralgia	18.0	0
Dysgeusia	16.9	0
Rash	16.1	0.4
Constipation	14.6	0.4
Myalgia	14.6	1.5
Dry mouth	13.8	0.4
Upper abdominal pain	13.0	0
Abdominal pain	11.5	0.4
Peripheral edema	11.1	0.4
Alopecia	11.1	0
Dyspepsia	10.0	0
Oropharyngeal pain	10.0	0.4
Hypocalcemia	6.9	2.7
Pulmonary embolism	2.7	2.7

82.4% dei pazienti ha dovuto interrompere transitoriamente o ridurre il dosaggio del farmaco, soprattutto a causa di

- diarrea (22.6%),
- ipertensione (19.9%),
- proteinuria (18.8%),
- inappetenza (18.0%)

14.2% dei pazienti ha sviluppato AE che hanno portato a sospensione del Lenvatinib, soprattutto astenia e ipertensione

Schlumberger et al. 2015, NEJM

Eventi avversi

Negli studi real-life si sono confermati simili tassi di riduzione della dose (65%) e interruzione (35-85%).
La sospensione del farmaco per eventi avversi si è registrata in media nel 20% dei pazienti

Berdelou et al.

AEs	*All AEs, n (%)*	*All AEs*	*Grade 3–4*
All	72 (96)	72 (96)	35 (47)
Fatigue	55 (75)	46 (61)	6 (8)
Weight loss	51 (68)	44 (59)	–
Hypertension	50 (67)	50 (67)	26 (35)
Diarrhea	35 (47)	34 (45)	1 (1)
Anorexia	29 (39)	27 (36)	1 (1)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	21 (28)	21 (28)	–
Stomatitis	21 (28)	18 (24)	2 (3)
Nausea	18 (24)	14 (18)	–
Increased thyrotropin	16 (21)	16 (21)	–
Infections[a]	12 (16)	–	–
Dysphonia	12 (16)	12 (16)	–
Myalgia	12 (16)	9 (12)	–
Epistaxis	11 (15)	11 (15)	–
Arthralgia	10 (13)	6 (8)	–
Abdominal pain	10 (13)	7 (9)	–
Hemoptysis	5 (7)	1 (1)	1 (1)
Hypokaliemia	3 (4)	1 (1)	1 (1)
Acute myocardial infarction	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Lymphopenia	3 (4)	2 (3)	1 (1)
Pneumothorax	2 (3)	2 (3)	–
Thrombosis	4 (5)	1 (1)	1 (1)
Encephalopathy	1 (1)	1 (1)	–
Vomiting	6 (8)	5 (7)	–

Locati et al.

Table 3
Adverse events (N° = 461).

AE description All grade	EAP Italy N (%)[a]	EAP Italy Grade ≥ G3 (%)[a]	SELECT Study Grade ≥ G3%
Fatigue	62 (66%)	34 (8.2)	9.2
Hypertension	54 (57%)	22 (4.7)	41.8
Diarrhoea	33 (35%)	13 (2.8)	8.0
Stomatitis	32 (34%)	20 (4.3)	4.2
Decreased weight	32 (34%)	21 (4.5)	9.6
Hand-foot syndrome	26 (28%)	9 (1.9)	3.4
Decreased appetite	24 (26%)	14 (3.0)	5.4
Nausea	19 (20%)	6 (1.3)	2.3
Proteinuria	15 (16%)	8 (1.7)	10.0

[a] Percentages were calculated according to the total number of side-effect events.

Berdelou et al. 2017 Thyroid
Locati et al 2019 Eur J Cancer

Eventi avversi

Gli eventi avversi compaiono precocemente durante il trattamento con Lenvatinib

TABLE 2. MOST COMMON LENVATINIB TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS: DEGREE OF SEVERITY AND TIME OF ONSET FROM STARTING THERAPY

Adverse events	*Grades CTCAE*			*Median time to first onset, days mean ± SD, (range), median*
	All grades	*<3*	*≥3*	
Arterial hypertension	29/36 (80.5%)	20/36 (55.6%)	9/36 (25%)	19 ± 27, (1–138), 14
Fatigue	21/36 (58.3%)	18/36 (50%)	3/36 (8.3%)	42 ± 46, (1–165), 27
Diarrhea	13/36 (36.1%)	11/36 (30.5%)	2/36 (5.6%)	93 ± 56, (27–218), 85
Mucositis/stomatitis	12/36 (33.3%)	9/36 (25%)	3/36 (8.3%)	61 ± 73, (8–272), 33
Hand/foot syndrome	12/36 (33.3%)	11/36 (30.5%)	1/36 (2.8%)	73 ± 44, (8–141), 80
Weight loss	11/36 (30.5%)	11/36 (30.5%)	0/36 (0)	86 ± 65, (4–178), 83
Dysphonia	10/36 (27.8%)	10/36 (27.8%)	0/36 (0)	35 ± 48, (1–135), 14.5
Anorexia/dysphagia	9/36 (25%)	9/36 (25%)	0/36 (0)	33 ± 29, (7–84), 27
Myalgia/arthritis	8/36 (22.2%)	8/36 (22.2%)	0/36 (0)	35 ± 28, (8–67), 30
Nausea	4/36 (11.1%)	3/36 (8.3%)	1/36 (2.8%)	45 ± 48, (2–91), 44
Proteinuria	4/36 (11.1%)	4/36 (11.1%)	0/36 (0)	30 ± 18, (20–60), 27
Skin rash	3/36 (8.3%)	3/36 (8.3%)	0/36 (0)	16 ± 13, (3–29), 15

	Parameters to be evaluated
Clinical data	Weight, appetite, fatigue, diarrhoea, skin manifestations, patient's diary on side effects and/or symptoms
Blood tests	TSH, fT4 (thyroglobulin, Tg antibodies at periodical intervals) Electrolytes (Ca, Na, K, Mg) Full blood count ALT, ALP, GGT Glucose, total HDL, LDL cholesterol, triglycerides
Cardiac parameters	ECG (QTc interval) Blood pressure

[R25] Patients must be strictly followed during the first 2 months of therapy with blood tests, ECG, and clinical monitoring.

[R26] After 2–3 months of therapy, a first imaging evaluation should be performed to verify the effectiveness of MKI.

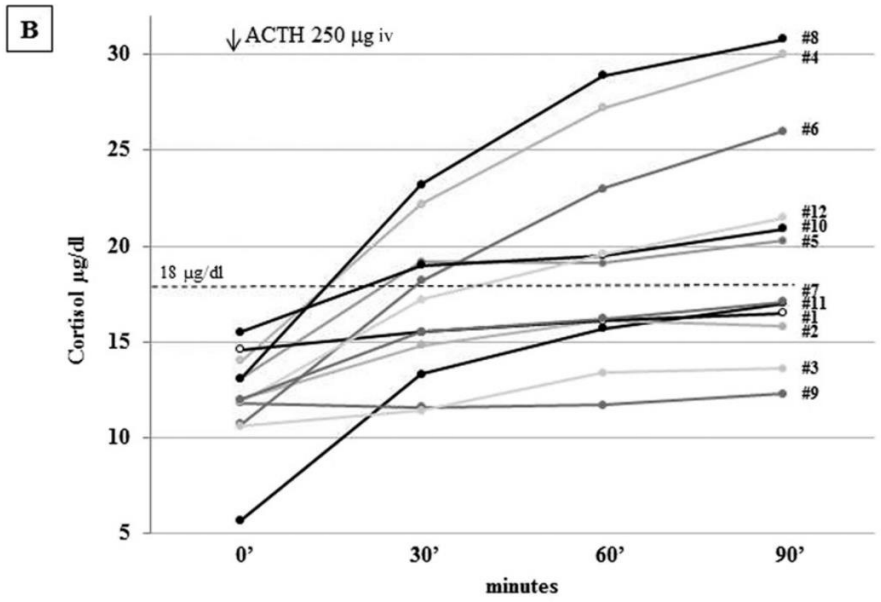
[R27] Follow-up visits should be performed every 2 weeks during the first 2 months of MKI therapy, and then every month until the first 6 months, every 3 months within the first year, and after that every 4 months.

Giani et al. 2021 Thyroid
Fugazzola et al 2019 ETJ

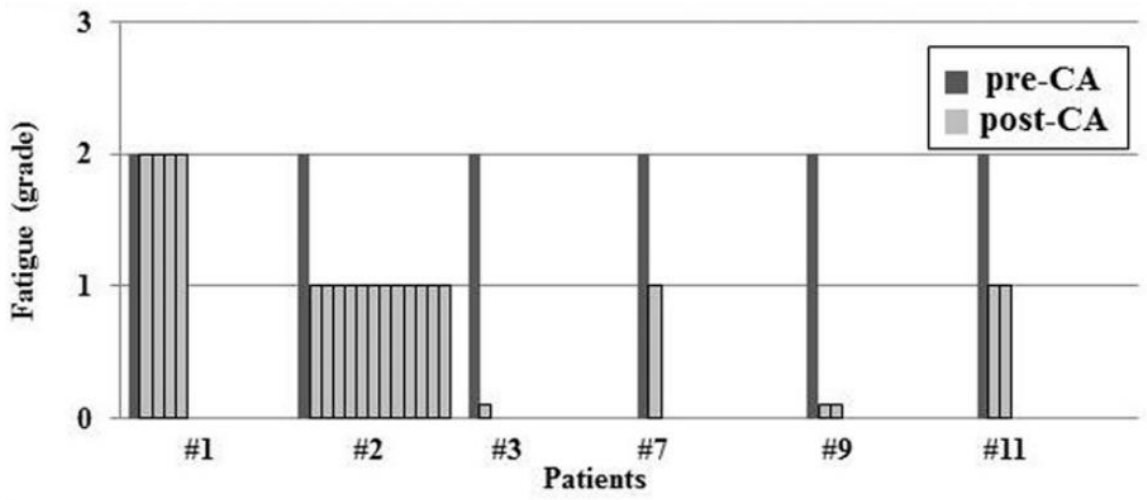
Fatigue

Primary Adrenal Insufficiency During Lenvatinib or Vandetanib and Improvement of Fatigue After Cortisone Acetate Therapy

Carla Colombo,[1,2] Simone De Leo,[2] Marta Di Stefano,[3] Guia Vannucchi,[1] Luca Persani,[1,3] and Laura Fugazzola[1,2]



	Totale	Lenvatinib	Vandetanib
Diagnosi di PAI	6/12 (50)	4/7 (57.1)	2/5 (40)



4/7 (57%) dei pazienti ha sviluppato PAI durante trattamento con Lenvatinib

Fatigue migliorata in 5/6 (83%) pazienti dopo inizio del Cortone Acetato

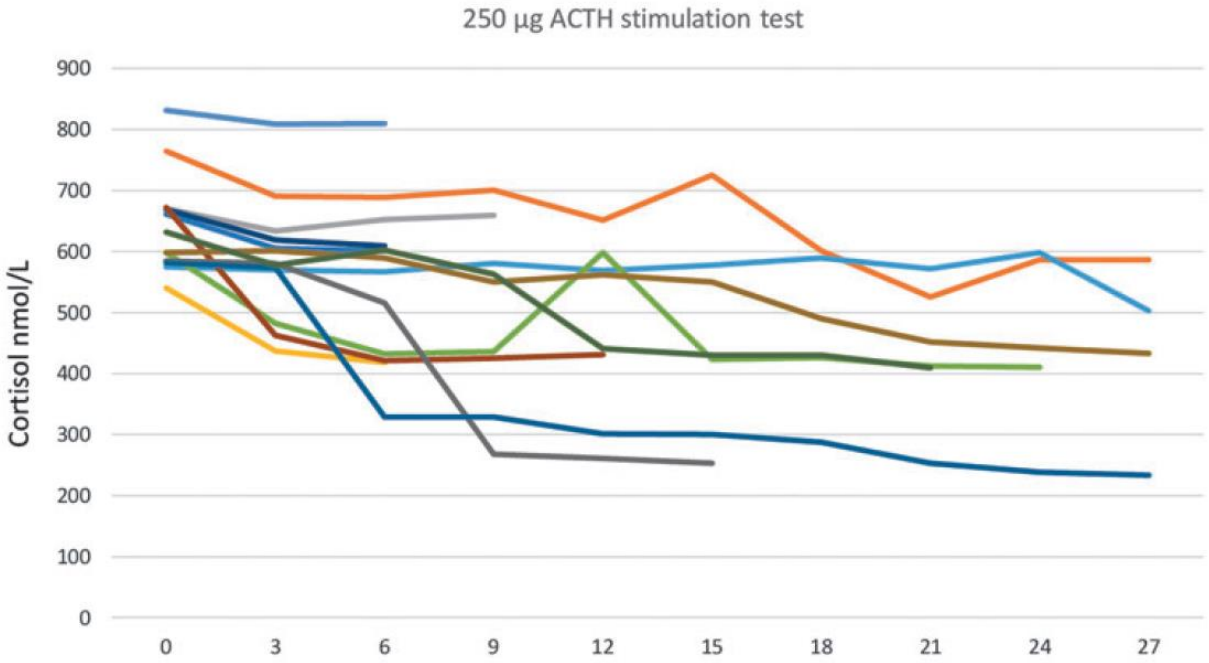
Colombo et al. 2019, JCEM

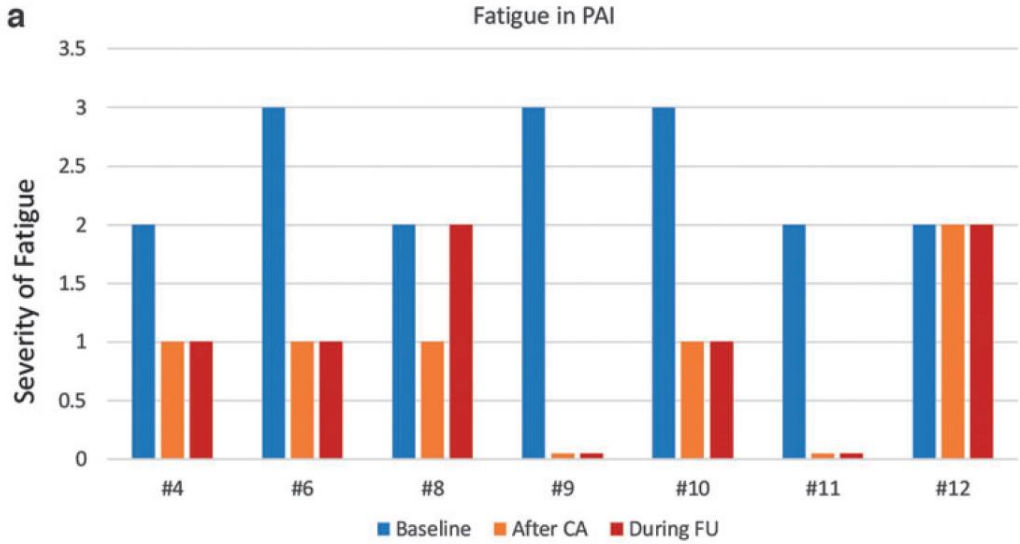
Fatigue

THYROID
Volume 32, Number 1, 2022
Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2021.0040

Cortisol Deficiency in Lenvatinib Treatment of Thyroid Cancer: An Underestimated Common Adverse Event

Salvatore Monti,* Federica Presciuttini,* Maria Grazia Deiana, Cecilia Motta, Fedra Mori, Valerio Renzelli, Antonio Stigliano, Vincenzo Toscano, Giuseppe Pugliese, and Maurizio Poggi





7/13 (54%) dei pazienti ha sviluppato PAI durante trattamento con Lenvatinib

Fatigue migliorata in 6/7 (86%) pazienti dopo inizio del Cortone Acetato

Monti et al. 2022, Thyroid

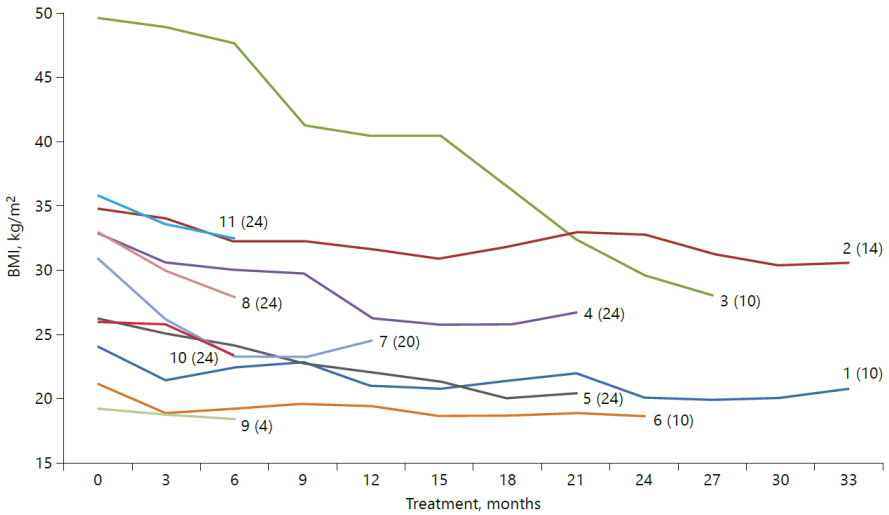
European Thyroid Journal

Basic Thyroidology / Research Article

Eur Thyroid J
DOI: 10.1159/000504048

Body Composition and Leptin/Ghrelin Levels during Lenvatinib for Thyroid Cancer

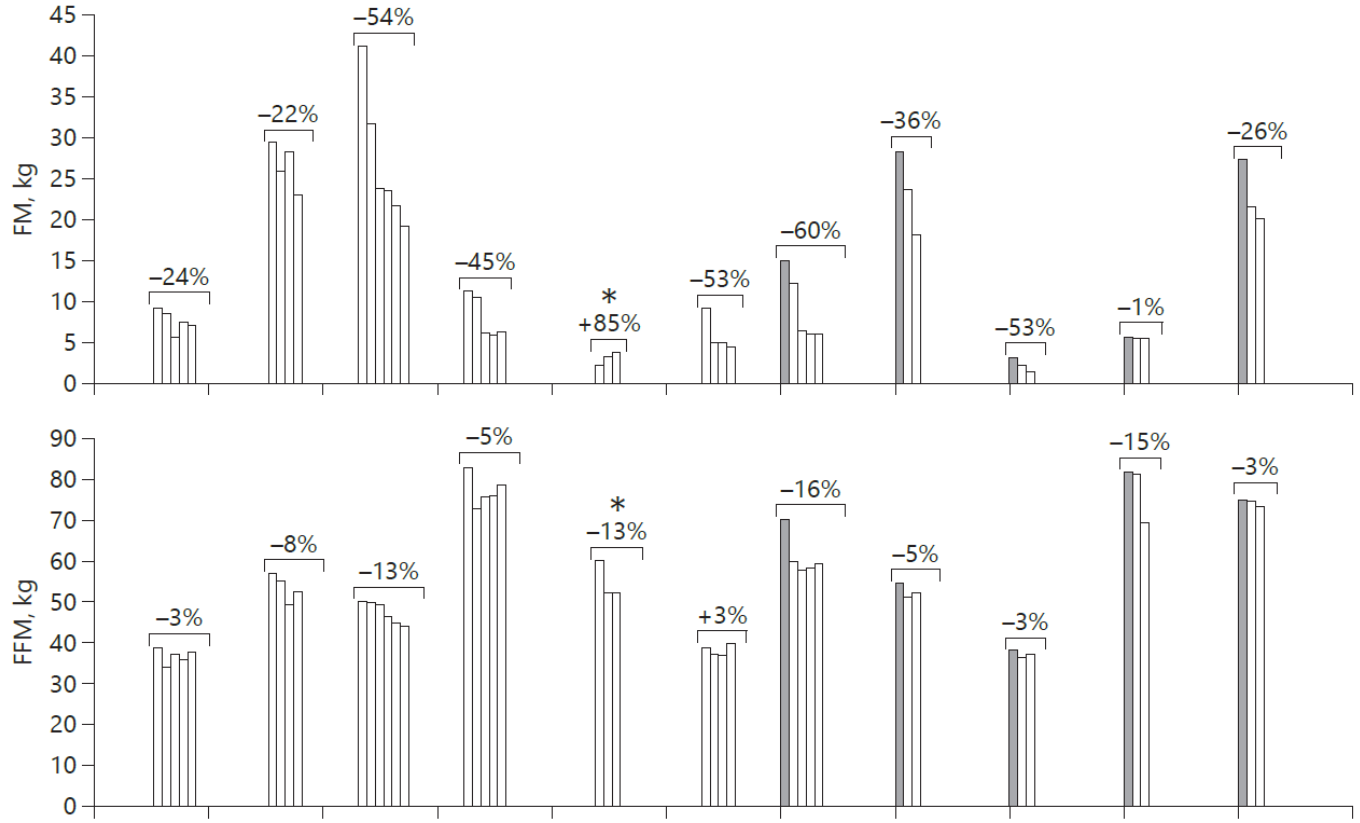
Simone De Leo[a] Carla Colombo[a, d] Marta Di Stefano[b] Antonella Dubini[c]
Silvia Cozzi[d] Luca Persani[a, b] Laura Fugazzola[a, d]



a

Riduzione del BMI del 6.4% a 3 mesi, 9.8% a 6 mesi e **15.3% a 12 mesi**

Calo ponderale



Riduzione sia di massa magra che di massa grassa

De Leo et al. 2020, ETJ

Calo ponderale

Article

Effect of Pre-Existent Sarcopenia on Oncological Outcome of Advanced Thyroid Cancer Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors

Cristina Dalmiglio [1,*], Lucia Brilli [1], Cristina Ciuoli [1], Fabio Maino [1], Laura Valerio [1], Ida Sannino [1], Alessandra Cartocci [2], Susanna Guerrini [3], Matteo Zanoni [3], Giuseppe Marrazzo [3], Maria Antonietta Mazzei [3] and Maria Grazia Castagna [1,*]

n. = 22/58 pz trattati con Lenvatinib

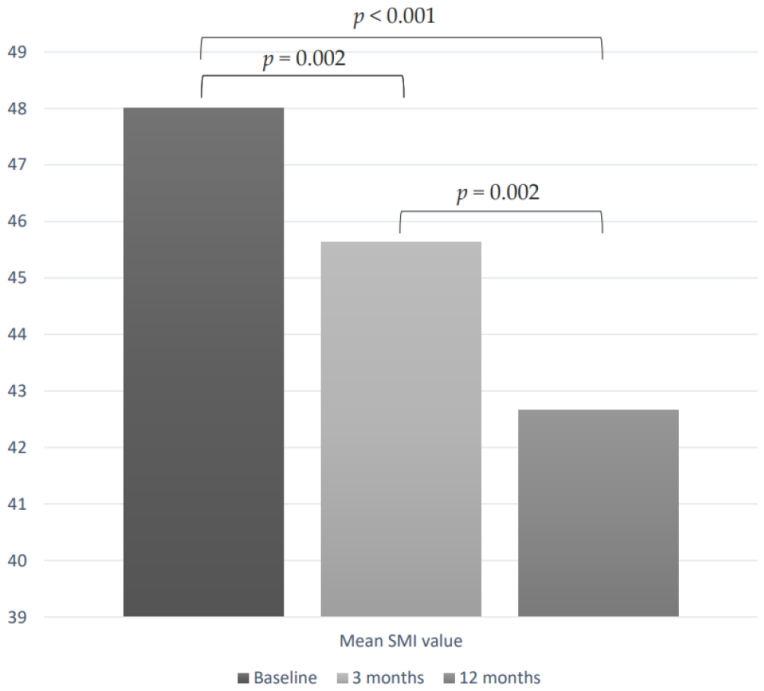


Table 2. Stepwise Cox regression for PFS and OS.

	Progression Free Survival		Overall Survival	
	HR (95% CI)	*p*	HR (95% CI)	*p*
Age at TKI start	1.05 (1.02–1.09)	0.006	1.06 (1.03–1.09)	< 0.001
Sarcopenia Yes vs. No	4.29 (1.21–15.11)	0.02	-	-
N. of anatomical site involved	1.55 (1.09–2.20)	0.014	1.41 (1.01–1.96)	0.044
Sum of Target Lesions diameters	1.01 (1.002–1.019)	0.014	1.01 (1.002–1.02)	0.012
Number of TKI treatment >1 vs. 1	3.10 (1.23–7.78)	0.016	-	-

Sarcopenia sviluppata per bilancio negativo tra dispendio energetico e intake di proteine, peggiorato da AEs del Lenvatinib

Dalmiglio et al. 2022, Cancers

RARI (?) eventi avversi

Nello studio SELECT riportati 1 caso (0.4%) di pancreatite,
1 caso (0.4%) di perforazione e 1 caso (0.4%) di mucocele della cistifellea

THYROID
Volume 30, Number 2, 2020
©Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2019.0355

Symptomatic Biliary Disorders During Lenvatinib Treatment for Thyroid Cancer: An Underestimated Problem

Alice Nervo,[1] Alberto Ragni,[1] Marco Gallo,[1] Andrea Ferraris,[2] Paolo Fonio,[2] Alessandro Piovesan,[1] and Emanuela Arvat[1]

5/36 (14.7%) dei pazienti hanno sviluppato una colecistite dopo una mediana di 4.4 mesi dall'inizio del trattamento con Lenvatinib

THYROID
Volume 31, Number 2, 2021
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2020.0245

LETTERS TO THE EDITOR

Re: "Symptomatic Biliary Disorders During Lenvatinib Treatment for Thyroid Cancer: An Underestimated Problem" by Nervo *et al.*

Laura Agate, Luciana Puleo, Carlotta Giani, Laura Valerio, Eleonora Molinaro, and Rossella Elisei

11/84 (13.1%) dei pazienti hanno sviluppato una colecistite dopo una mediana di 3 mesi dall'inizio del trattamento con Lenvatinib

Nervo et al. 2020 Thyroid
Agate et al. 2020 Thyroid

Studio SELECT

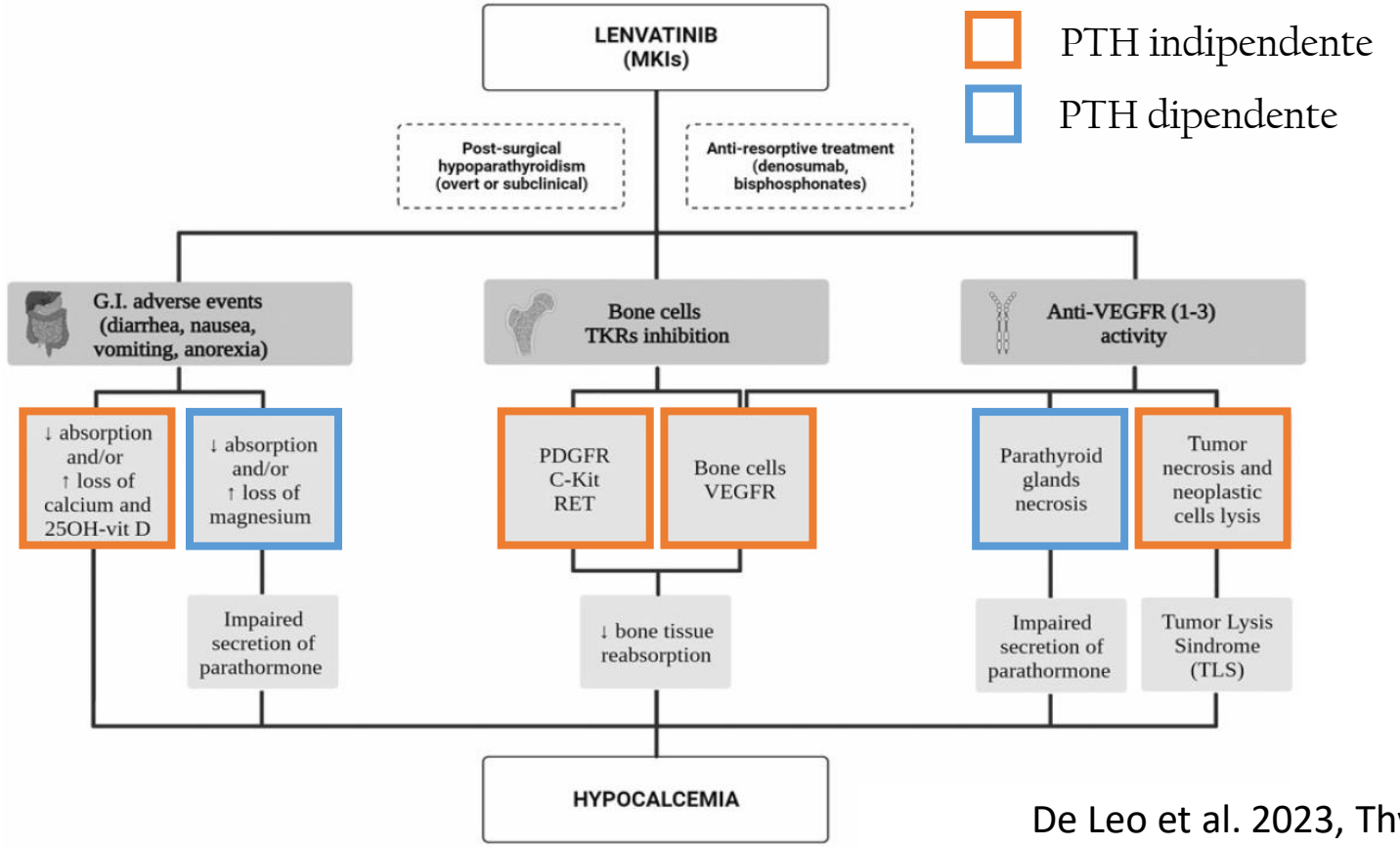
RARI (?) eventi avversi

Effect	Lenvatinib (N = 261)	
	All Grades	Grade ≥3
Any treatment-related adverse effect — no. of patients (%)	254 (97.3)	198 (75.9)
Hypertension	67.8	41.8
Diarrhea	59.4	8.0
Fatigue or asthenia	59.0	9.2
Decreased appetite	50.2	5.4
Decreased weight	46.4	9.6
Nausea	41.0	2.3
Stomatitis	35.6	4.2
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	31.8	3.4
Proteinuria	31.0	10.0
Vomiting	28.4	1.9
Headache	27.6	2.7
Dysphonia	24.1	1.1
Arthralgia	18.0	0
Dysgeusia	16.9	0
Rash	16.1	0.4
Constipation	14.6	0.4
Myalgia	14.6	1.5
Dry mouth	13.8	0.4
Upper abdominal pain	13.0	0
Abdominal pain	11.5	0.4
Peripheral edema	11.1	0.4
Alopecia	11.1	0
Dyspepsia	10.0	0
Oropharyngeal pain	10.0	0.4
Hypocalcemia	6.9	2.7
Pulmonary embolism	2.7	2.7

Hypocalcemia During Lenvatinib Treatment for Advanced Thyroid Cancer: Clinical Features and Management in a Real-Life Setting

Simone De Leo,[1] Matteo Trevisan,[2] Carla Colombo,[1,2] Claudia Moneta,[2] Noemi Giancola,[2] and Laura Fugazzola[1,2]

6/25 (24%) dei pz hanno sviluppato ipocalcemia, in 2/25 (8%) di grado ≥3, comparsa dopo una mediana di 3 mesi dall'inizio del LEN



De Leo et al. 2023, Thyroid

Eventi avversi

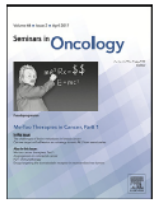
Una corretta gestione degli eventi avversi è fondamentale per limitare la necessità di ridurre il dosaggio del Lenvatinib, interromperlo o sospenderlo

ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seminoncol



Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Maria E. Cabanillas[a,*], Shunji Takahashi[b]

[a] Department of Endocrine Neoplasia & Hormonal Disorders, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
[b] Department of Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

Table 1
Common adverse events with lenvatinib and recommended management of lenvatinib dose and drug holds [10,25,43,81,82].

Adverse event	CTCAE grade	CTCAE description	Action
Hypertension	1	Asymptomatic, transient (<24 h) increase >20 mmHg (diastolic), or to >150/100 mmHg if previously within normal limits; intervention not indicated	• No lenvatinib dose change • Manage hypertension aggressively to keep blood pressure ≤140/90 mmHg
	2	>20 mmHg (diastolic), within normal limits;	• No lenvatinib dose change unless antihypertensive treatment fail to control blood pressure • Manage hypertension aggressively to keep blood pressure ≤140/90 mmHg
	3	therapy than previously	• Hold lenvatinib until hypertension resolves to grade ≤2 • Manage hypertension aggressively to keep blood pressure ≤140/90 mmHg
	4	Life-threatening	• Discontinue lenvatinib permanently • Treat blood pressure with intensive intravenous fluid support in the intensive care unit
Proteinuria	1	0.15–1.0 g/24 h	• None • Hold lenvatinib until proteinuria resolves to ≤2.0 g/24 h • Consider referral to Nephrology
	2		• Hold lenvatinib until proteinuria resolves to ≤2.0 g/24 h • Refer patient to Nephrology
	3		• Discontinue lenvatinib permanently
Fatigue/asthenia	1	Mild fatigue over baseline	• None; discuss supportive strategies with patients • Check thyroid-stimulating hormone and hemoglobin levels
	2	performing some	• Discuss coping strategies with patients • Check thyroid-stimulating hormone and hemoglobin levels
	3	of daily living	• Consider dose interruption • Check thyroid-stimulating hormone and hemoglobin levels
	4		• Discontinue lenvatinib if no improvement • Check thyroid-stimulating hormone and hemoglobin levels
Nausea	1	Loss of appetite; oral intake same	• No lenvatinib dose change; symptomatic management
	2	, dehydration or h intravenous fluids, tube for <24 h	• No lenvatinib dose change; symptomatic management • Hold lenvatinib until nausea resolves to grade ≤1
	3		• Hold lenvatinib until nausea resolves to grade ≤1
Diarrhea	1	+ ≤4 stools/d; mild increase in ostomy output	• No lenvatinib dose change • Educate patient on over-the-counter medications to manage diarrhea (eg, loperamide)
	2	ostomy output; no ving; intravenous fluids	• No lenvatinib dose change • Ensure compliance with over-the-counter antidiarrhea medication and consider prescription medication treatment options for diarrhea
	3	y output; interference with activities of daily living; hospitalization; intravenous fluids <24 h	• Hold lenvatinib until diarrhea resolves to grade ≤1 • See management of grade 2 diarrhea (above)
	4	Life-threatening consequences	• Discontinue lenvatinib permanently
Vomiting	1	1 event per 24 h	• No lenvatinib dose change • Monitor and educate patient on taking lenvatinib with food
	2	<24 h or total parenteral	• No lenvatinib dose change • Symptomatic management of nausea and vomiting • Educate patient on taking lenvatinib with food
	3		• Hold lenvatinib until vomiting resolves to grade ≤1 • Symptomatic management of nausea, vomiting, and possible dehydration
	4	Life-threatening consequences	• Discontinue lenvatinib permanently • See management of grade 3 vomiting (above)
Stomatitis	1	Erythema of the mucosa; minimal symptoms; normal diet	• No lenvatinib dose change • Advise patient to avoid foods and toothpastes that exacerbate stomatitis • Topical analgesics for pain and corticosteroids for inflammation • Continue lenvatinib
	2	ear and swallow nor trauma; ake	• Hold lenvatinib until stomatitis grade ≤2
	4	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening consequences	• Discontinue lenvatinib
Palmar-plantar erythrodysesthesia	1	Minimal skin changes or dermatitis (eg, erythema) without pain	• Continue lenvatinib • Apply moisturizer or other topical lotion as required (see Fig. 1) • Dermatology and/or podiatry consult for early intervention may be considered
	2	ling, edema) or pain, ith pain interfering	• Consider topical corticosteroids or urea creams (see Fig. 1) • Consider dermatology and/or podiatry consult • Hold lenvatinib until palmar-plantar erythrodysesthesia resolves to grade ≤1 • See Fig. 1
	3		

IPERTENSIONE

PROTEINURIA

FATIGUE

NAUSEA

DIARREA

VOMITO

STOMATITE

EPP

Eventi avversi

La possibilità di avere un team multidisciplinare migliora la gestione degli eventi avversi

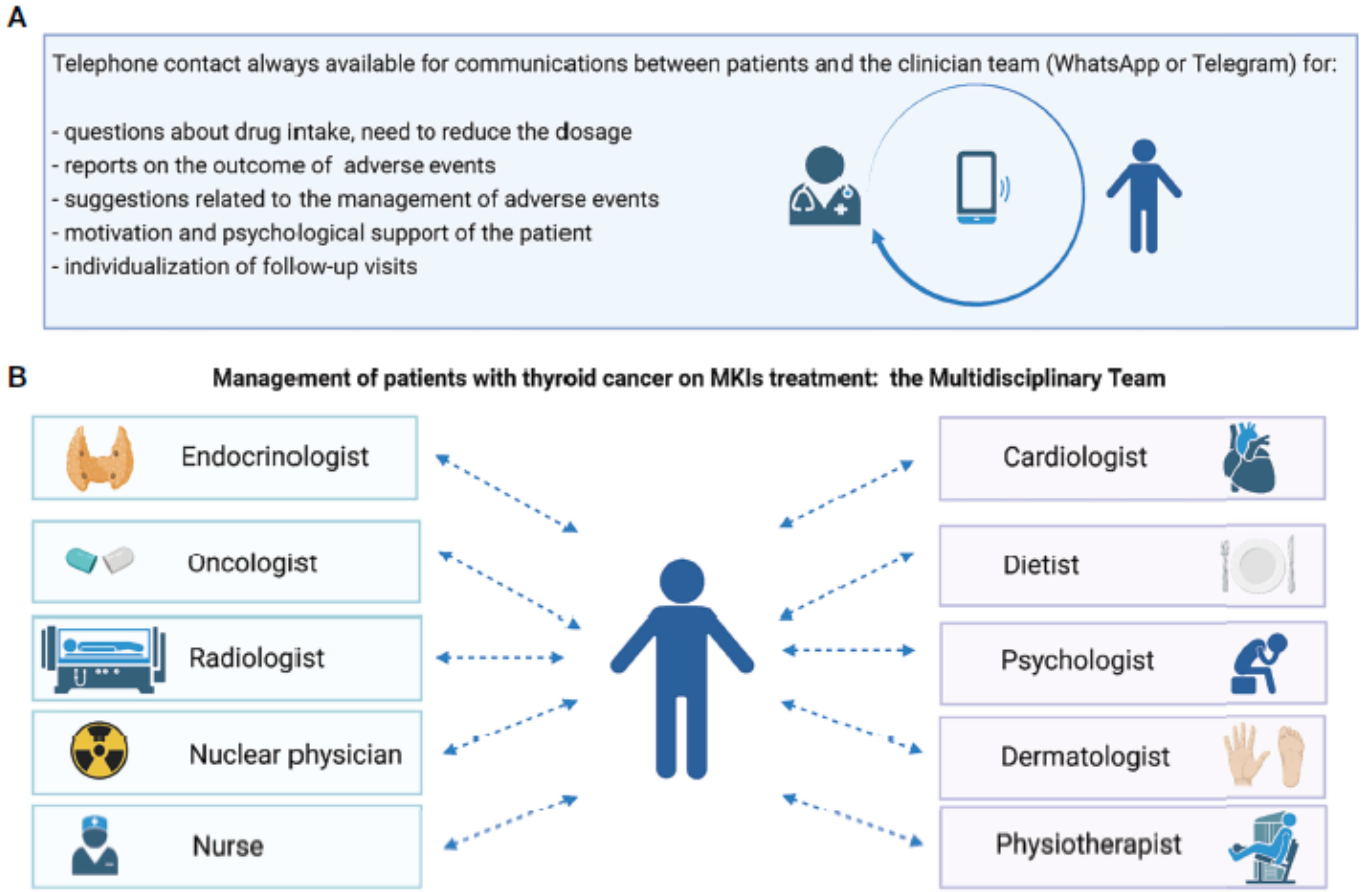
frontiers | Frontiers in Oncology

MINI REVIEW
published: 04 July 2022
doi: 10.3389/fonc.2022.903532

Daily Management of Patients on Multikinase Inhibitors' Treatment

*Carla Colombo[1,2], Simone De Leo[1], Matteo Trevisan[1], Noemi Giancola[1], Anna Scaltrito[1] and Laura Fugazzola[1,2]**

[1] Department of Endocrine and Metabolic Diseases, IRCCS Istituto Auxologico, Italiano, Milan, Italy, [2] Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy*



Colombo et al. 2022, Front Oncol

Effetti collaterali dei TKI

come, quando e perché

Autori:
Caspani - Locati
Castagna
Durante
Elisei - Valerio
Fugazzola
Pellegriti - Sapuppo
Nervo - Piovesan - Retta
Puxeddu
Salvatore

Cos'è, come e perché si manifesta, come la monitoro, come prevenire, come curare

ASTENIA

Cos'è

Astenia è il termine medico con il quale indichiamo una **condizione di stanchezza** che può essere limitata a qualche ora o perdurare per tutta la giornata.

Si tratta di una situazione di stanchezza **non giustificata dalle attività svolte** e che spesso interferisce in maniera negativa con le attività quotidiane e la qualità di vita

DIARREA

Cos'è

La diarrea è un disturbo caratterizzato da un'**evacuazione di quantità e frequenza superiore al normale** di feci non formate.

È uno degli **eventi avversi più comuni** (fino al 60% dei pazienti) associato all'assunzione dei **farmaci inibitori delle tirosino-kinasi (TKI).**

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Cos'è

L'**ipertensione arteriosa** è il rialzo dei valori della pressione arteriosa sistolica (la cosiddetta pressione massima) oltre i **140mmHg**

Come si manifesta

Frequentemente asintomatica (il paziente non percepisce alcun disturbo)

Raramente sintomatica

IPOTIROIDISMO

Cos'è

L'ipotiroidismo definisce una **produzione insufficiente di ormoni tiroidei circolanti**, associata a ridotta o assente funzione della ghiandola tiroide. Alcuni farmaci (inibitori delle **tirosino kinasi**) determinano ipotiroidismo in circa 1/5 dei pazienti, con uno spettro che va dall'aumento isolato del TSH

CALO PONDERALE E MALNUTRIZIONE

Cos'è

Il calo ponderale è una **perdita di peso involontaria** (>5%) del peso corporeo che si verifica nell'arco di circa 6 mesi. Se non si adottano misure adeguate, può subentrare la **malnutrizione calorico-proteica**, caratterizzata dalla perdita di massa muscolare

LA SINDROME MANO-PIEDE

Cos'è

La sindrome mano-piede, detta anche **eritrodistesia palmo-plantare**, è l'insieme delle lesioni più o meno gravi (arrossamento, flittene, bolle, piaghe) che compaiono a livello del **palmo delle mani e/o della pianta dei piedi**. È uno degli eventi avversi associato

STOMATITE

Cos'è

La stomatite è un **processo infiammatorio a carico della cavità orale** che può interessare l'interno delle guance, il palato, la lingua, le gengive e le labbra, rendendo difficoltose

TOSSICITÀ RENALE

Cos'è

La **proteinuria** è il più frequente effetto collaterale renale indotto dai farmaci anti-angiogenetici come il Lenvatinib. Normalmente, il rene è

Come si manifesta

Quando le alterazioni renali sono lievi, il paziente può non accorgersene, non percepisce alcun fastidio o sintomo ed è

PROCEDURE DA SEGUIRE PRIMA DI CHIRURGIA E RADIOTERAPIA E GESTIONE DELLE PROBLEMATICHE ODONTOSTOMATOLOGICHE

TAKE HOME MESSAGES

Il Lenvatinib resta il farmaco di prima scelta nel trattamento del carcinoma differenziato della tiroide

Lo studio registrativo ha mostrato una buona efficacia del farmaco ma un importante profilo di tossicità

Gli studi real-life hanno confermato l'efficacia e il profilo di tossicità del Lenvatinib. Hanno inoltre valutato la frequenza, le cause, la patogenesi e il management migliore di questi eventi avversi

Un'adeguata preparazione del paziente migliora la tollerabilità del farmaco e riduce il tasso di interruzioni, di riduzioni di dosaggio o di sospensione del farmaco

Grazie per l’attenzione

s.deleo@auxologico.it