

# **Il percorso del paziente con carcinoma differenziato della tiroide nella provincia di Ferrara**

**LE TERAPIE MEDICHE DI II LINEA**

***Benedetta Urbini***

U.O. Oncologia AOUIFE  
*Direttore Prof. Antonio Frassoldati*

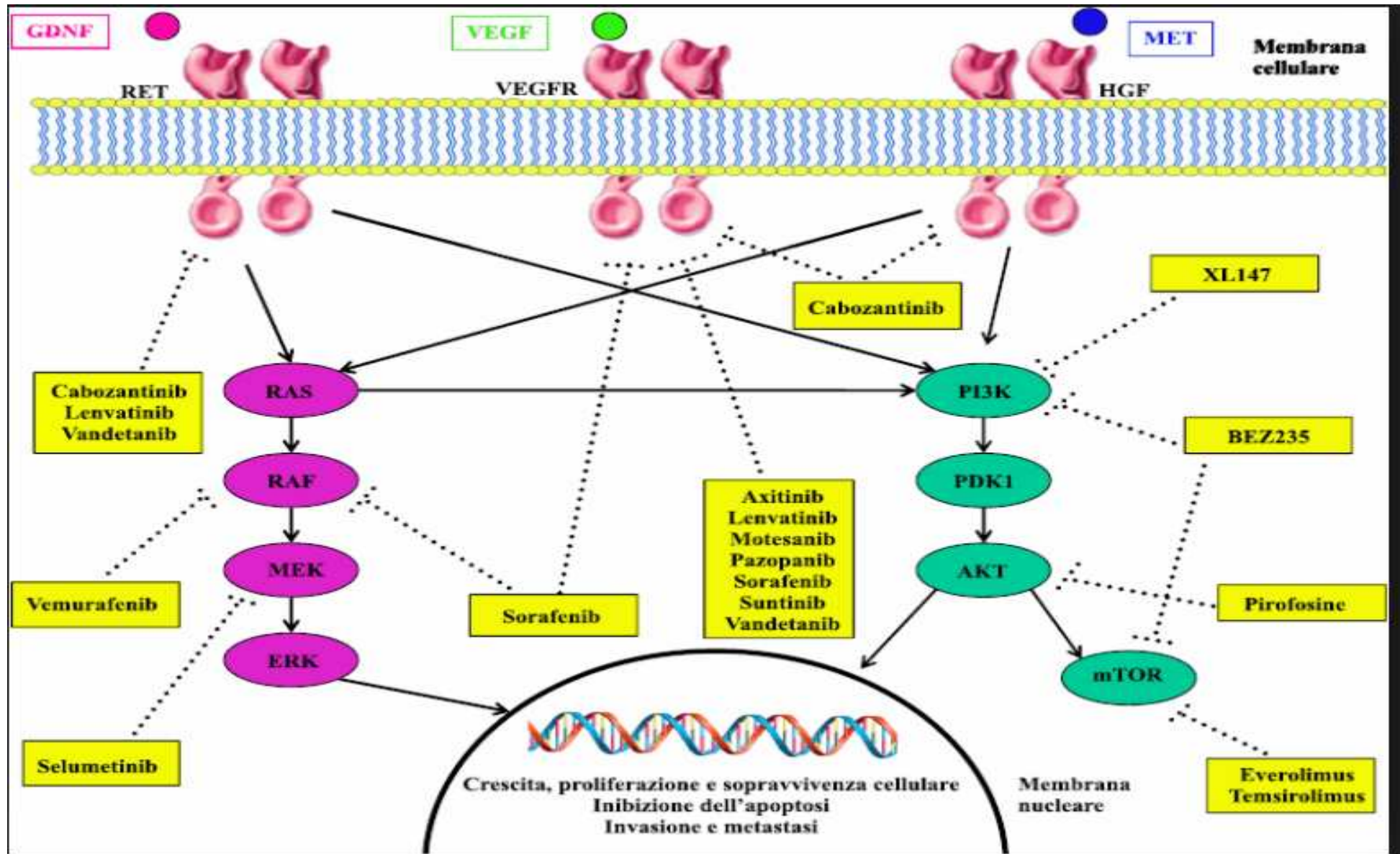
# TERAPIA MEDICA CDT/CMT

- *Carcinomi differenziati della tiroide (CDT) iodio-refrattari*
- *Carcinoma midollare della tiroide (CMT) in fase localmente avanzata o metastatica*



**Poche risposte parziali e di breve durata con la chemioterapia (adriamicina)**

# TKI NELLA TERAPIA MEDICA DEI CDT/CMT



# TKI NELLA TERAPIA MEDICA DEI CDT/CMT

- Aprile 2011 FDA/Febbraio 2012 EMA: **Vandetanib** per il trattamento del CMT localmente avanzato e/o metastatico, non resecabile, aggressivo e sintomatico
- Novembre 2012 FDA/Dicembre 2013 EMA: **Cabozantinib** per il trattamento del CMT metastatico, non resecabile e in PD
- Novembre 2013 FDA/Aprile 2014 EMA: **Sorafenib** per il trattamento di CDT (papillare, follicolare, a cellule di Hurtle o scarsamente differenziato) recidivato localmente o metastatico, iodio-refrattario e in PD
- Febbraio 2015 FDA/Marzo 2016 EMA: **Lenvatinib** per il trattamento di CDT (papillare, follicolare, a cellule di Hurtle) localmente avanzato o metastatico, iodio-refrattario e in PD

# TKI e Carcinoma Differenziato Tiroide

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial

*Marcia S Brose, Christopher M Nutting, Barbara Jarzab, Rossella Elisei, Salvatore Siena, Lars Bastholt, Christelle de la Fouchardiere, Furio Pacini, Ralf Paschke, Young Kee Shong, Steven I Sherman, Johannes W A Smit, John Chung, Christian Kappeler, Carol Peña, István Molnár, Martin J Schlumberger, on behalf of the DECISION investigators\**

Lancet 2014, **Decision Trial**

- fase III, multicentrico, doppio cieco, **Sorafenib** versus placebo, possibilità di cross over alla PD
- 417 pts, iodio-refrattari, malattia avanzata in PD entro gli ultimi 14 mesi
- endpoint primario PFS

**SORAFENIB TKI anti VEGFR/BRAF**

- 400 mg x 2
- PFS 10.8 mesi vs 5.4 mesi ( $p < 0.0001$ )
- RR 12% vs 0.5% ( $p < 0.001$ ), durata mediana risposta 10.2 mesi
- t mediano alla PD 11.1 mesi vs 5.7 placebo
- nessun ruolo predittivo per mutazioni BRAF o RAS

ORIGINAL ARTICLE

## Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer

Martin Schlumberger, M.D., Makoto Tahara, M.D., Ph.D., Lori J. Wirth, M.D., Bruce Robinson, M.D., Marcia S. Brose, M.D., Ph.D., Rossella Elisei, M.D., Mouhammed Amir Habra, M.D., Kate Newbold, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Ana O. Hoff, M.D., Andrew G. Gianoukakis, M.D., Naomi Kiyota, M.D., Ph.D., Matthew H. Taylor, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Ph.D., Monika K. Krzyzanowska, M.D., M.P.H., Corina E. Dutcus, M.D., Begoña de las Heras, M.D., Junming Zhu, Ph.D., and Steven I. Sherman, M.D.

NEJM 2015, **Select Trial**

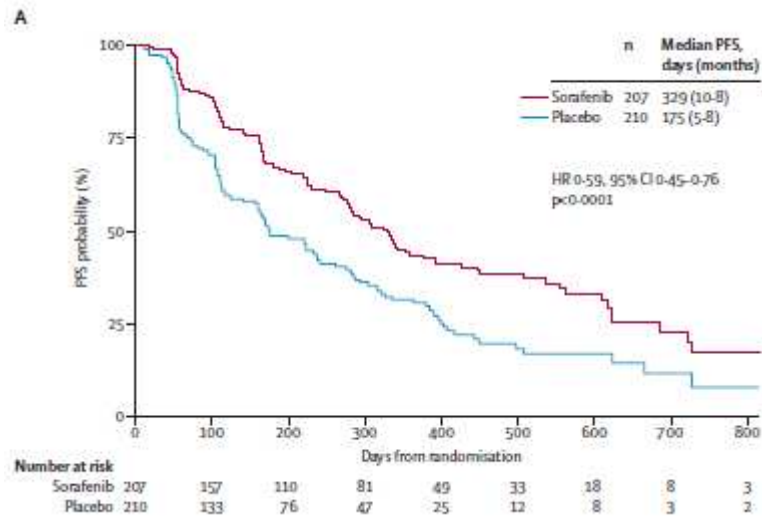
- fase III, multicentrico, doppio cieco, **Lenvatinib** versus placebo, possibilità di cross over alla PD
- 360 pts, iodio-refrattari, malattia avanzata in PD
- endpoint primario PFS

**LENVATINIB multi-TKI anti VEGFR/BRAF** (più potente su VEGFR2 + inibizione anche su FGFR rispetto a Sorafenib)

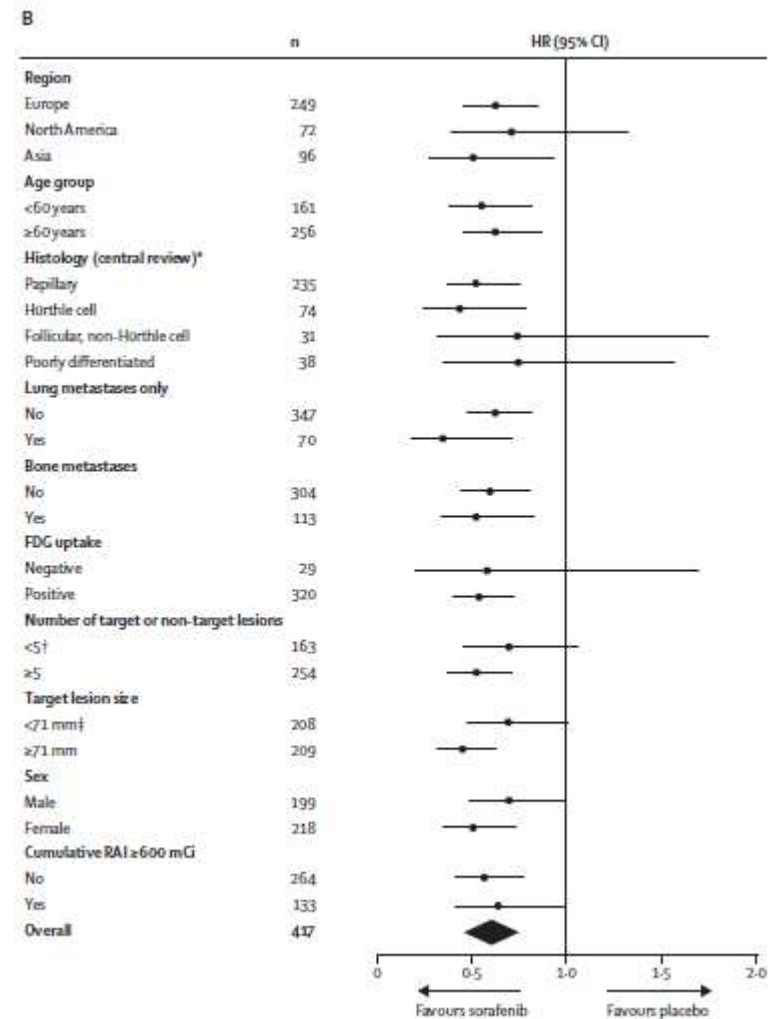
- 24 mg
- PFS 18.3 mesi vs 3.6 mesi placebo ( $p < 0.001$ )
- RR 64.8% vs 1.5% ( $p < 0.001$ ), durata mediana risposta non raggiunta
- nessun ruolo predittivo per mutazioni BRAF o RAS

# DECISION TRIAL: Sorafenib in CDT

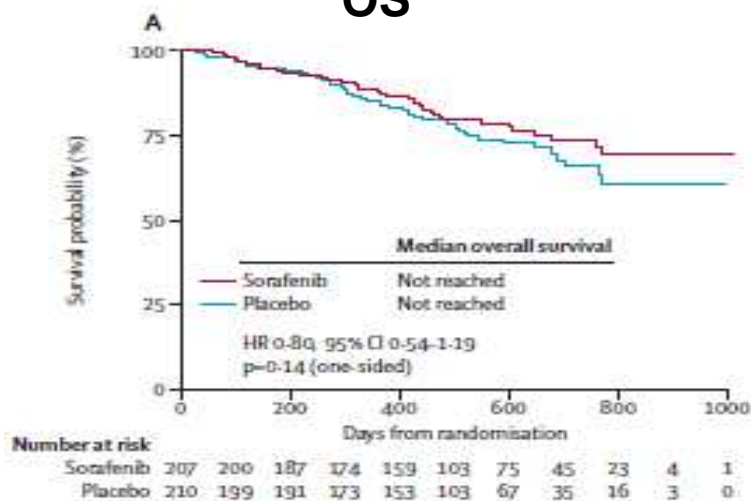
## PFS



## PFS: analisi per sottogruppi

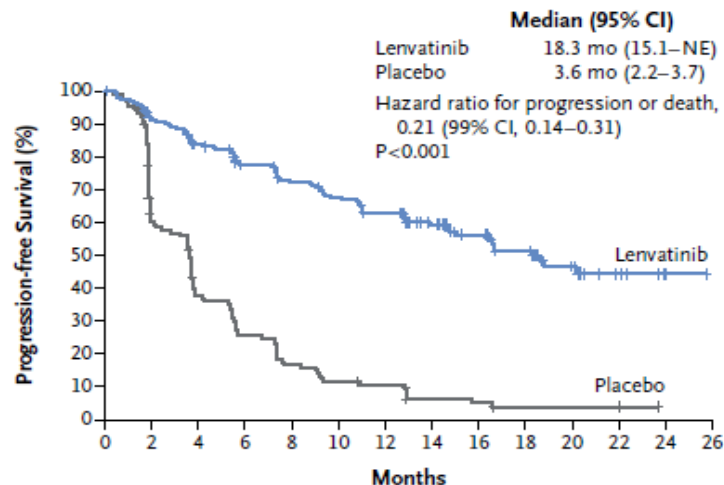


## OS



# SELECT TRIAL: *Lenvatinib* in *CDT*

## PFS



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

Table 2. Efficacy Measures.\*

Outcome	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Hazard Ratio†	Odds Ratio (95% CI)
<b>Progression-free survival</b>				
Primary analysis, IRR and ITT populations‡				
Median (95% CI) — mo	18.3 (15.1–NE)	3.6 (2.2–3.7)	0.21 (0.14–0.31)§	
Rate — % (95% CI)				
6 mo	77.5 (71.7–82.3)	25.4 (18.0–33.6)		
12 mo	63.0 (56.5–68.9)	10.5 (5.7–16.9)		
18 mo	51.1 (43.3–58.3)	3.8 (1.1–9.2)		
24 mo	44.3 (35.1–53.1)	NE		
Prespecified sensitivity analyses				
Investigator assessment, ITT population — mo				
Median	16.6	3.7	0.24 (0.16–0.35)§	
95% CI	14.8–NE	3.5–5.4		
IRR population — mo¶				
Median	16.6	3.6	0.22 (0.15–0.32)§	
95% CI	14.8–20.3	2.2–3.7		
<b>Secondary efficacy end points</b>				
Overall survival, RPSFT adjusted, ITT population				
Median (95% CI) — mo	NE (22.0–NE)	NE (14.3–NE)	0.62 (0.40–1.00)	
Rate, RPSFT adjusted — % (95% CI)				
6 mo	90.7 (86.4–93.7)	85.3 (78.0–90.4)		
12 mo	81.6 (76.2–85.8)	70.0 (57.1–79.7)		
18 mo	72.3 (65.7–77.9)	63.0 (44.3–76.9)		
24 mo	58.2 (46.0–68.6)	NE		
Response rate — no. (%)**				
Complete response	4 (1.5)	0		28.87 (12.46–66.86)§
Partial response	165 (63.2)	2 (1.5)		
Stable disease	60 (23.0)	71 (54.2)		
Durable stable disease ≥23 wk	40 (15.3)	39 (29.8)		
Progressive disease	18 (6.9)	52 (39.7)		
Could not be evaluated	14 (5.4)	6 (4.6)		
<b>Exploratory efficacy end points</b>				
Disease-control rate — no. (%)††				
	229 (87.7)	73 (55.7)		5.05 (2.98–8.54)§
Clinical-benefit rate — no. (%)§§				
	209 (80.1)	41 (31.3)		7.63 (4.55–12.79)§
Time to first objective response — mo				
Median	2.0	5.6		
95% CI	1.9–3.5	1.8–9.4		

# TKI e Carcinoma Differenziato Tiroide

- Vantaggio in PFS ma non in OS
- Non differenze in PFS per i pazienti pretrattati con TKI
- Vantaggio minore nei pazienti placebo sottoposti a TKI per cross-over alla PD
- Indipendenza dei risultati dai valori basali di TG
- Maggior parte dei pazienti RP (pochissime RC)
- Maggior numero di pazienti che hanno fatto altre terapie alla PD nei bracci TKI
- Importanza della scelta del momento migliore per l'inizio della terapia

# TKI e Carcinoma Differenziato Tiroide

- **Tossicità:**

Effetti collaterali più frequenti (tutti i gradi e maggiori o uguali al grado 3) registrati con sorafenib e lenvatinib

Sorafenib		Lenvatinib	
Tutti i gradi	grado $\geq 3$	Tutti i gradi	grado $\geq 3$
HF syndrome 76.3%	HF syndrome 20%	Ipertensione 68%	Ipertensione 42%
Diarrea 68.6%	Ipertensione 10%	Diarrea 59%	Proteinuria 10%
Alopecia 67.1%	Carcinoma della cute 7%	Astenia 59%	Calo ponderale 9%
Skin rash 50.2%	Calo ponderale 6%	Anoressia 50%	Astenia 9%
Astenia 49.8%	Astenia 5%	Calo ponderale 46%	Diarrea 8%
Calo ponderale 46.9%	Diarrea 5%	Nausea 41%	HF syndrome 3%

- Più frequenti nelle prime settimane di trattamento
- Gestione precoce degli effetti collaterali previene interruzioni e/o riduzioni di dose
- **66%** di interruzioni con Sorafenib, **82%** con Lenvatinib
- **64%** di riduzioni di dose con Sorafenib, **68%** con Lenvatinib
- **19%** sospensione con Sorafenib, **14%** con lenvatinib, **2.3%** morti tossiche con Lenvatinib
- Dose mediana Sorafenib 651 mg/die, dose mediana Lenvatinib 17.2 mg/die

# Tossicità da TKI

- Gestione precoce per evitare interruzioni e riduzioni di dose
- Prevenzione HFS: eliminare callosità e ipercheratosi, evitare indumenti che creino frizione, creme cheratolitiche all'urea 10-40%
- Gestione tempestiva dell'ipertensione
- Escissione chirurgica di tutte le lesioni sospette per carcinoma spinocellulari durante terapia con TKI
- Attenzione al rischio di fistole (pazienti radiotrattati o con diverticoli intestinali)
- Monitoraggio livelli di TSH per adeguare il dosaggio di L-tiroxina
- Potenziale teratogenico in gravidanza

# ***Carcinoma Midollare Tiroide***

- 75% sporadico
- 25% familiare (MEN2A, MEN2B, CMT familiare)
- Mutazione RET presente in quasi tutti i casi familiari e nel 65% dei casi sporadici
- Mutazione M918T (la più frequente) è fattore prognostico negativo
- MET e VEGFR
- Calcitonina e CEA correlano con la taglia neoplastica e hanno valore prognostico
- CMT metastatico: scarse risposte di breve durata con chemioterapia o RT

# TERAPIA MEDICA CMT: *Vandetanib*

VOLUME 30 • NUMBER 2 • JANUARY 10 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

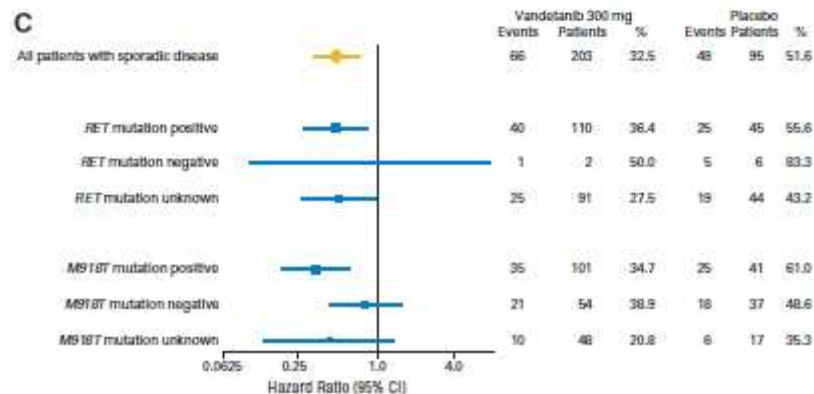
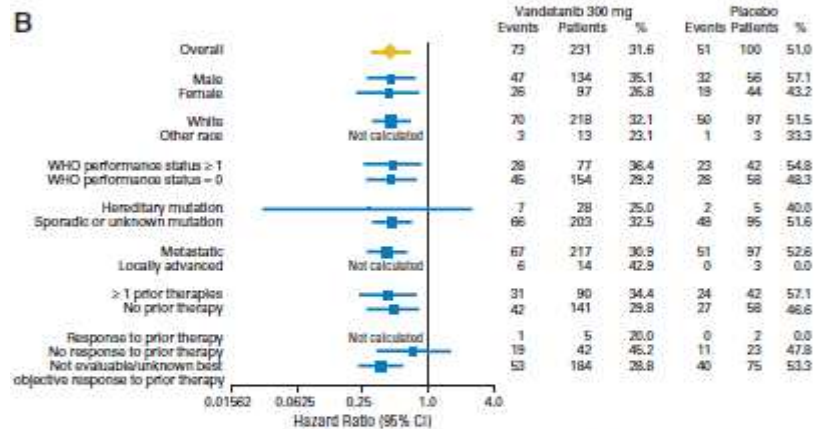
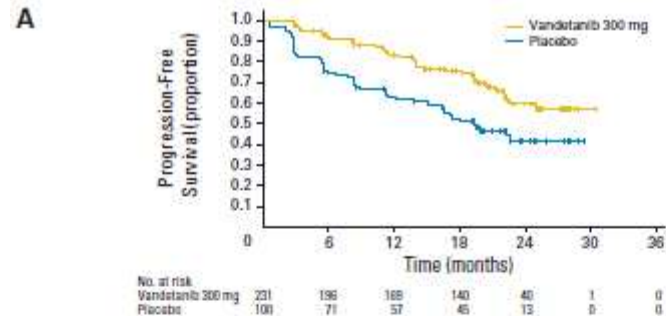
## Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial

*Samuel A. Wells Jr, Bruce G. Robinson, Robert F. Gagel, Henning Dralle, James A. Fagin, Massimo Santoro, Eric Baudin, Rossella Elisei, Barbara Jarzab, James R. Vasselli, Jessica Read, Peter Langmuir, Anderson J. Ryan, and Martin J. Schlumberger*

### **VANDETANIB: TKI inibitore di RET, VEGFR, EGFR**

- 300 mg/die
- Fase III, doppio cieco, 2:1 versus placebo, 331 pazienti con CMT sporadico o ereditario localmente avanzato e/o metastatico, cross-over alla PD
- Endpoint primario **PFS**
- End point secondari **ORR, disease control rate, risposta biochimica**

# TERAPIA MEDICA CMT: *Vandetanib*



- **PFS: vandetanib 30.5 mesi vs 19.3 mesi (p<0.001)**
- **ORR: vandetanib 45% vs 13% (durata mediana di risposta non raggiunta a 24 mesi di follow up)**
- **Disease control rate: 87% vs 71% (p<0.001)**
- **Risposta biochimica: 69% vs 3% per calcitonina, 52% vs 2% per CEA**
- Non vantaggio in OS al momento della pubblicazione dello studio
- Mutazione di RET: vantaggio di PFS a prescindere (MA pochi RET neg e molti non noti)
- Mutazione M918T: maggior vantaggio

# TERAPIA MEDICA CMT: *Cabozantinib*

VOLUME 31 • NUMBER 20 • OCTOBER 10 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer

*Rossella Elisei, Martin J. Schlumberger, Stefan P. Muller, Patrick Schöffski, Marcia S. Brose, Manisha H. Shah, Lisa Licitra, Barbara Jarzab, Viktor Medvedev, Michael C. Kreissl, Bruno Niederle, Ezra E.W. Cohen, Lori J. Wirth, Haythem Ali, Colin Hessel, Yifan Yaron, Douglas Ball, Barry Nelkin, and Steven I. Sherman*

### **CABOZANTINIB** TKI anti MET, RET, VEGFR2

-140 mg

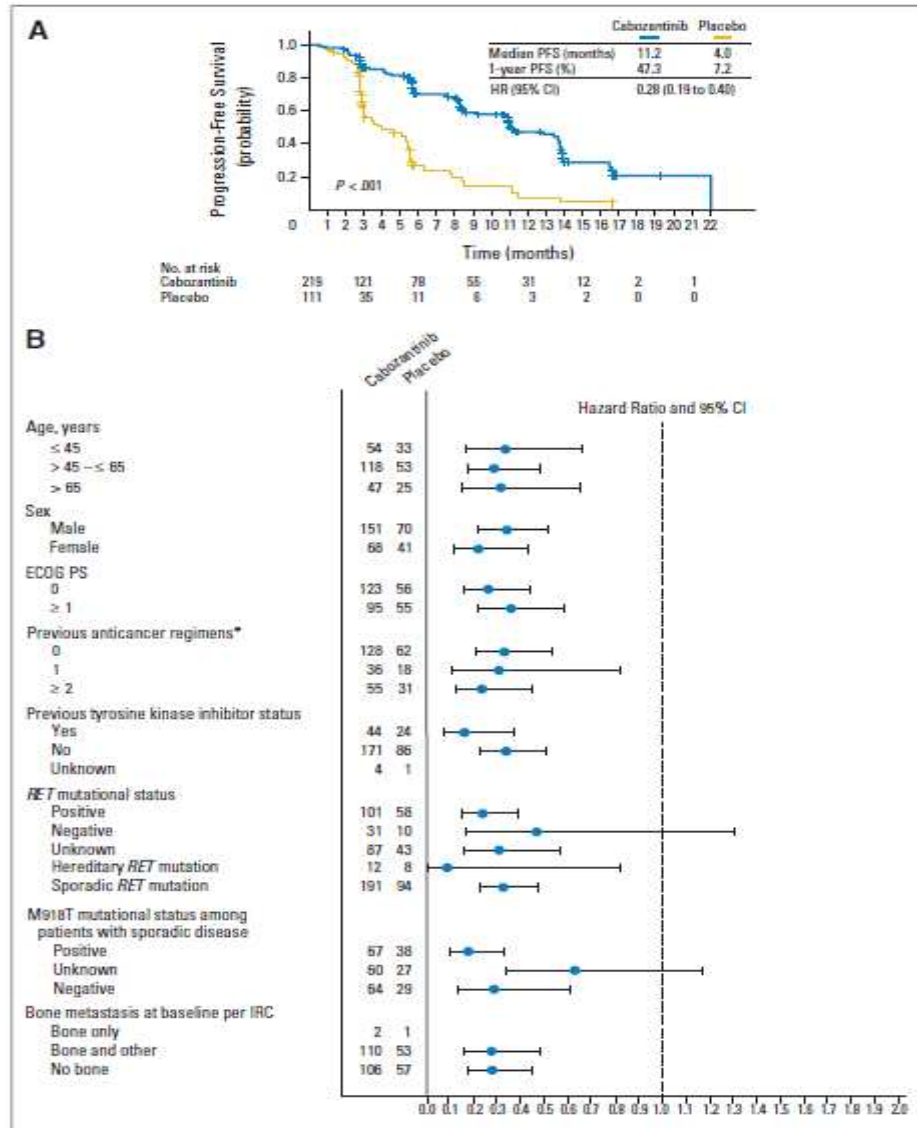
- fase III, multicentrico, doppio cieco, 2:1 versus placebo,  
NON possibilità di cross over alla PD

- 330 pts, CMT metastatico in PD entro i precedenti 14 mesi

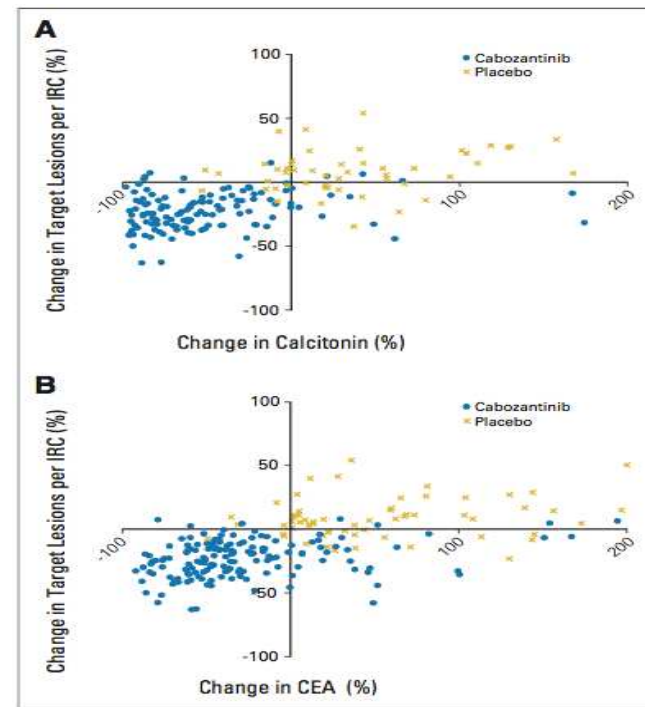
- endpoint primario PFS

- endpoint secondari ORR, OS, safety

# Cabozantinib nel trattamento del CMT



- PFS **11.2 mesi vs 4 mesi** ( $p < 0.001$ )
- vantaggio in PFS in **tutti i sottogruppi** analizzati (inclusi precedenti TKI, mutazione RET sia ereditaria che sporadica)
- **47.3%** di pazienti vivi e liberi da PD a 1 aa vs **7.2%**
- ORR **28% vs 0%**
- riduzione dei livelli di calcitonina e CEA predittiva di riduzione delle lesioni target



# TOSSICITA'

vandetanib		cabozantinib	
Tutti i gradi %	grado $\geq 3$ %	Tutti i gradi %	grado $\geq 3$ %
Diarrea 56%	Diarrea 11%	Diarrea 63.1%	Diarrea 15.9%
Rash cutaneo 45%	Ipertensione 9%	Sindrome mano-piede 50%	Sindrome mano-piede 12.6%
Nausea 33%	Allungamento QTc 8%	Calo ponderale 47.7%	Astenia 9.3%
Ipertensione 32%	Astenia 6%	Anoressia 45.8%	Ipertensione 8.4%
Astenia 24%	Anoressia 4%	Nausea 43%	Calo ponderale 4.7%
Cefalea 26%	Rash cutaneo 4%	Astenia 40.7%	Anoressia 4.7%
Anoressia 21%	Dispnea 1%	Disgeusia 34.1%	Disfagia 4.2%

# TKI nel trattamento del CMT

- Corretta selezione dei pazienti
- Valutare compliance, comorbidità, farmaci assunti
- Gestione accurata degli effetti collaterali
- Sensibilizzare i pazienti all'immediata segnalazione degli effetti collaterali
- Cautela nei pazienti con prolungamento del tratto Qtc (torsioni di punta, morte improvvisa)
- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

# Vandetanib o Cabozantinib?

- Non dati relativi a maggiore efficacia di una delle due molecole
- La scelta deve tener conto di anamnesi, comorbidità, farmaci concomitanti, ECG, caratteristiche del tumore
- NO Vandetanib nei pazienti con QT lungo, bradiaritmie, insufficienza cardiaca, ipocalcemia
- NO Cabozantinib nei pazienti con anamnesi di ulcera peptica, diverticolite, o neoplasia che infiltra trachea/esofago o vasi maggiori

# LIMITI DEI TKI

- Effetto citostatico
- Sviluppo di resistenza con possibile selezione di cloni più aggressivi
- Effetti collaterali con impatto sulla QoL
- Utilizzo di un secondo TKI a progressione a TKI può essere vantaggioso ma non esistono studi di sequenza

# QUANDO INIZIARE TERAPIA CON TKI?

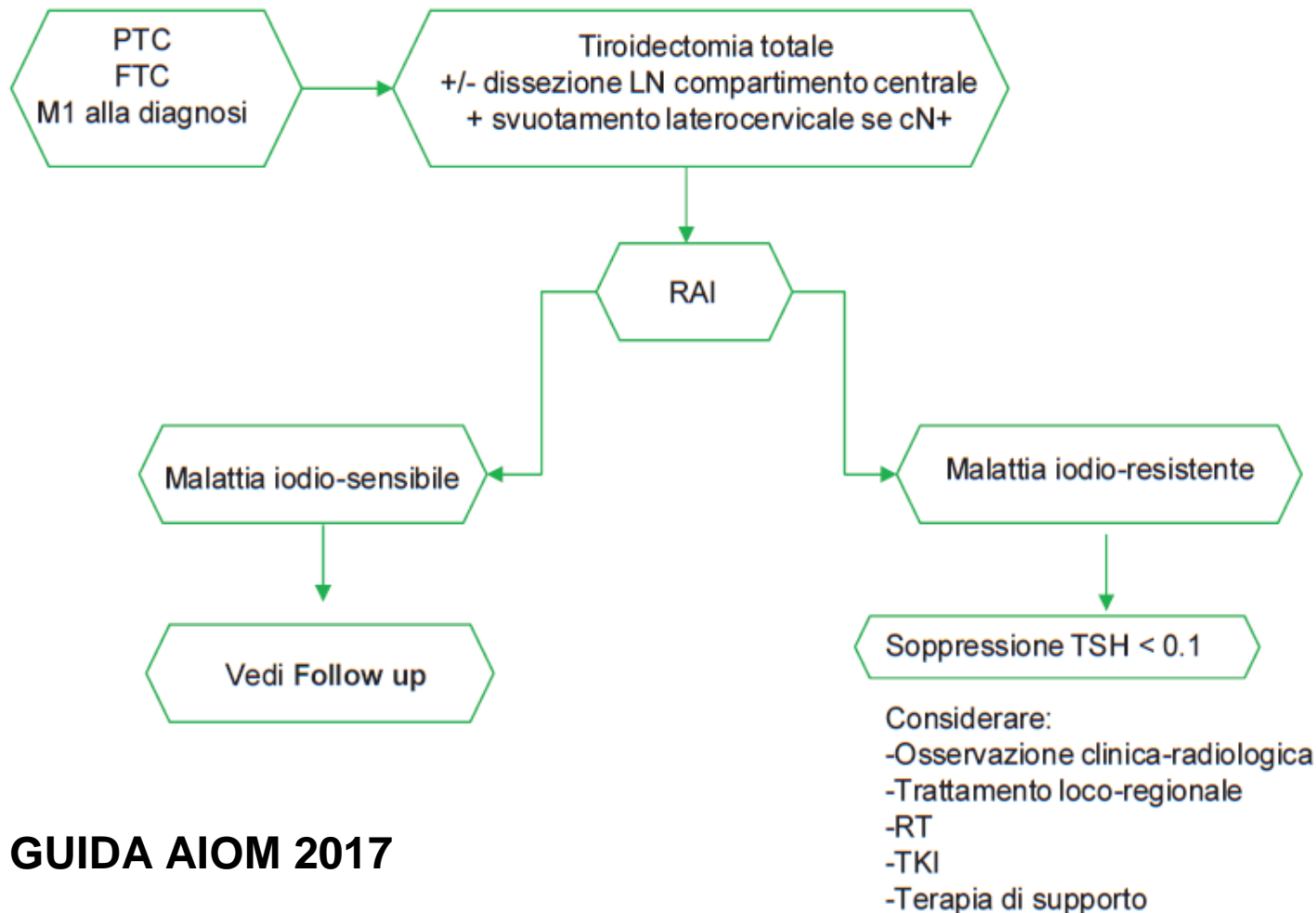
- Evidente PD (criteri RECIST) non trattabile con chirurgia o terapie locoregionali
- NO SOLO PD BIOCHIMICA
- Pazienti sintomatici
- Neoplasia o metastasi in sedi potenzialmente pericolose
- ECOG PS 0-2
- Aspettativa di vita accettabile

# Gestione delle tossicità da TKI

<b>reazione avversa e gravità</b>	<b>Modifica del trattamento</b>
Reazioni avverse di grado 1 e 2 tollerabili e facili da gestire	Generalmente non è necessario un aggiustamento della dose. Valutare l'aggiunta di una terapia di supporto, come indicato.
Reazioni avverse di grado 2 intollerabili e che non possono essere gestite mediante una riduzione della dose o una terapia di supporto	Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado $\leq 1$ . Aggiungere una terapia di supporto, come indicato. Valutare la ripresa del trattamento ad una dose ridotta.
Reazioni avverse di grado 3 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	Interrompere il trattamento finché la gravità della reazione avversa non si è ridotta a un grado $\leq 1$ . Aggiungere una terapia di supporto, come indicato. Riprendere il trattamento a una dose ridotta.
Reazioni avverse di grado 4 (ad eccezione di anomalie non clinicamente rilevanti nei parametri di laboratorio)	Interrompere il trattamento. Istituire una terapia medica appropriata. Se la gravità della reazione avversa si riduce a un grado $\leq 1$ , riprendere il trattamento a una dose ridotta. Se la reazione avversa non si risolve, interrompere definitivamente il trattamento

# TERAPIA MEDICA CDT

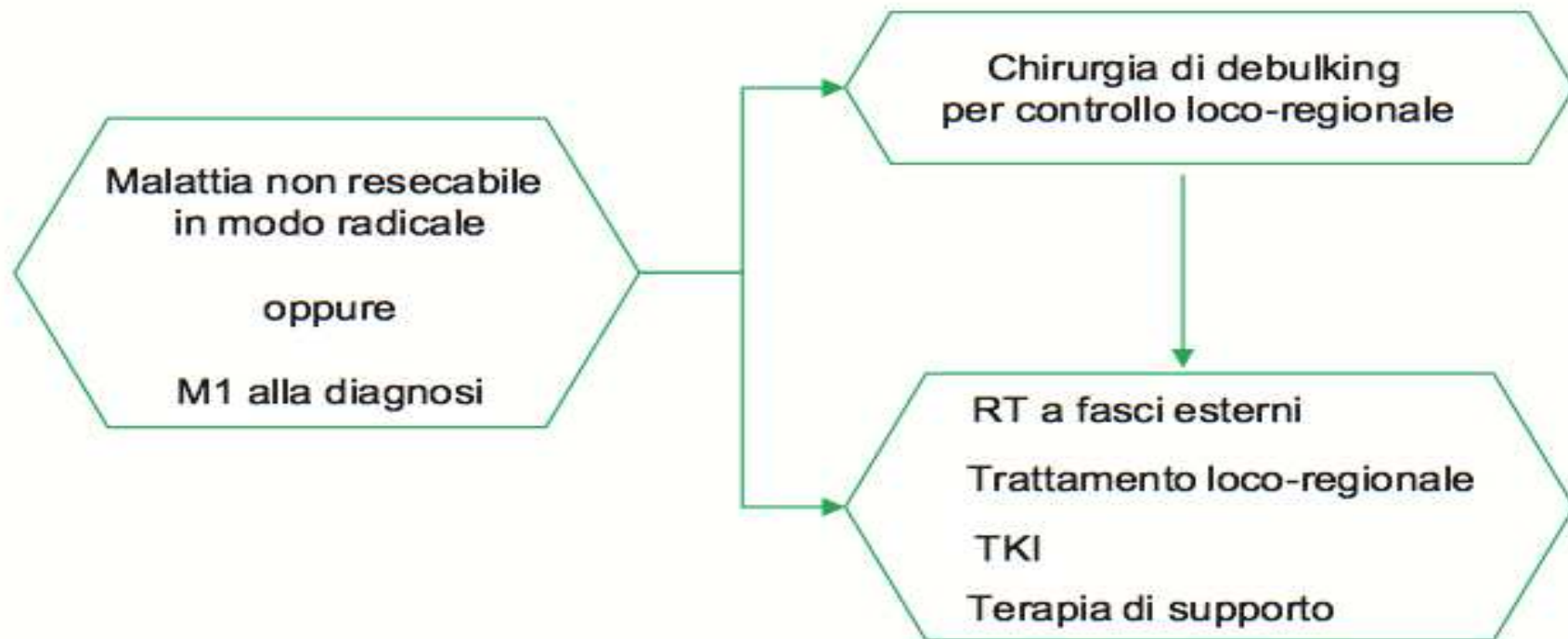
## TERAPIA (<45 aa, stadio II; ≥45 aa, stadio IVc)



LINEE GUIDA AIOM 2017

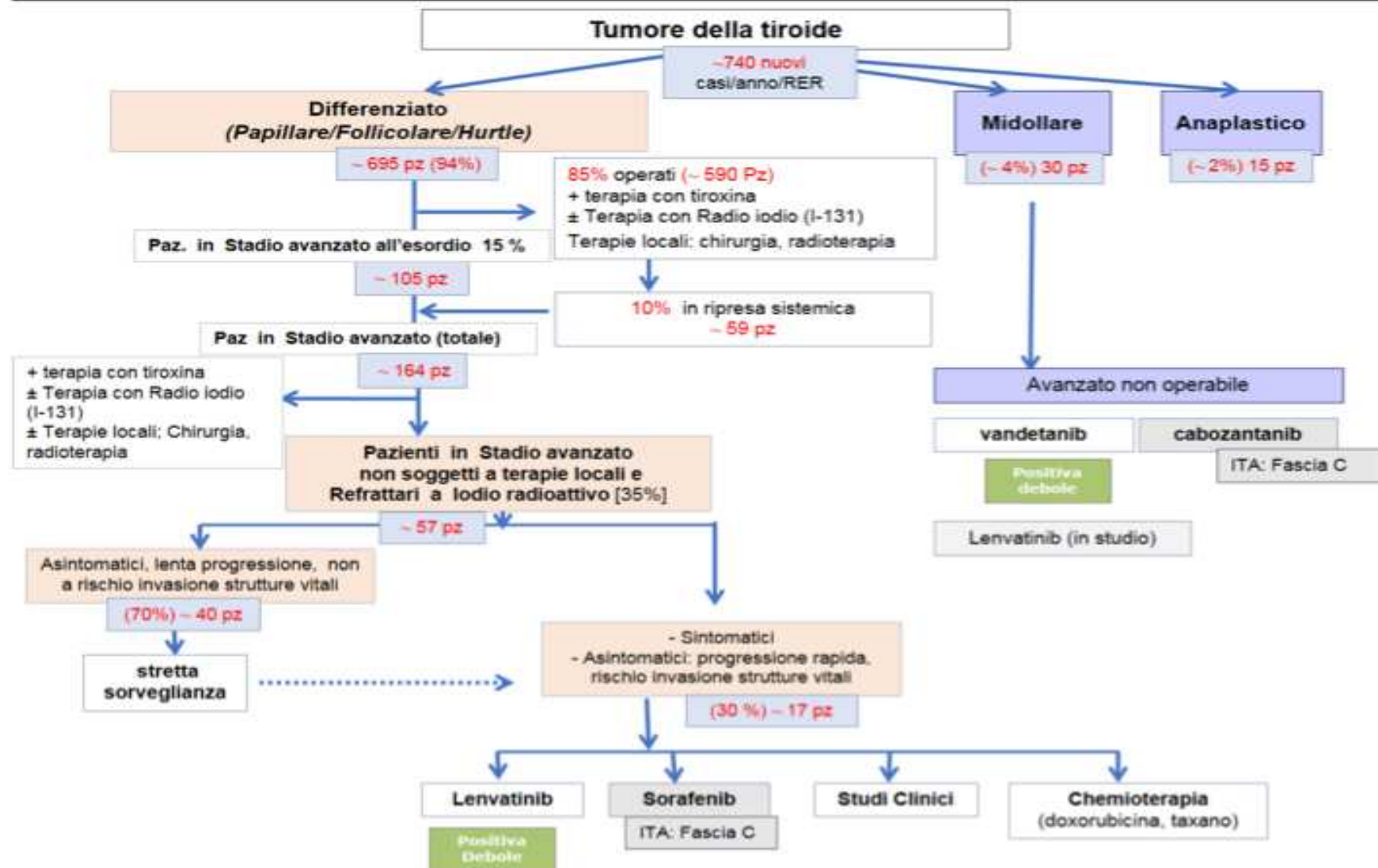
# TERAPIA MEDICA CMT

## TRATTAMENTO



# Raccomandazioni GReFO

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento del tumore differenziato della Tiroide, in progressione, refrattario allo iodio radioattivo



# Raccomandazioni GReFO

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico è raccomandabile l'impiego di Vandetanib?

### Raccomandazione

#### Positiva debole

Nei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico l'impiego di vandetanib **PUO'** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati).

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: *bassa*** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: *favorevole*** J

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il Panel prevede che il farmaco Vandetanib sia utilizzato nel 50% dei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico. I pazienti dovranno essere ben informati sulla precocità dei dati sia di efficacia che di tossicità.

Da indicazione AIFA, si ritiene opportuno individuare nell'oncologo la figura preposta alla prescrizione della terapia, che si auspica scaturita e condivisa nell'ambito di una valutazione multidisciplinare, in quanto modalità di approccio al paziente sempre più necessaria.

# Raccomandazioni GReFO

## Raccomandazione

**Positiva  
debole**

Nei pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC; papillare/follicolare/a cellule di Hürthle), in stadio avanzato (localmente avanzato o metastatico), **in progressione, refrattario allo iodio radioattivo** (Radioactive Iodine, RAI) **Lenvatinib potrebbe essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: favorevole** 😊

## Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, il Panel concorda che nei pazienti con tumore differenziato della tiroide in stadio avanzato, il numero atteso di pazienti da trattare con lenvatinib e loro caratteristiche siano le seguenti:

- **Lenvatinib: circa 17 trattamenti/anno**

Si tratta di pazienti non soggetti a terapie locali e refrattari a terapia con Iodio radioattivo, sintomatici, o asintomatici ma in progressione rapida o a rischio invasione strutture vitali.

Il Panel suggerisce che la prescrizione del farmaco avvenga nell'ambito di una valutazione congiunta che preveda la presenza delle seguenti figure professionali: oncologo, endocrinologo, chirurgo, radioterapista, medico di medicina nucleare, nell'ambito di una struttura che consenta l'erogazione di una terapia radiometabolica.