

# L'endocrinologo e il paziente oncologico

## Take-home messages per una gestione integrata

Nadia Cremonini, Francesco Angelini,  
Alessandro Scoppola, Paolo Zuppi,  
Massimo Terzolo

# Pazienti oncologici e osteoporosi: quali le cause?



- ipogonadismo indotto farmacologicamente o chirurgicamente
- produzione di citochine secrete dalle cellule neoplastiche, ad azione osteo-riassorbitiva
- utilizzo di glucocorticoidi ad alte dosi
- impiego di farmaci (metotrexate, composti del platino, ciclofosfamide) che inducono perdita renale di calcio, fosforo o magnesio
- effetti da radiazioni
- alimentazione
- immobilizzazione

# Pazienti oncologici e osteoporosi: quando e come valutarli?

- Prima di iniziare le terapie antineoplastiche:
- Densità minerale ossea (DEXA) (anca, collo femore, vertebrale)
- Escludere altre cause secondarie di osteoporosi
- Indici del metabolismo calcio-fosforo
- Fattori di rischio per frattura
- Algoritmo FRAX per valutare il rischio di frattura: non comprende né il dato di “premenopausa” ne quello di “terapie antineoplastiche”; anche se inseriamo quest’ultimo come “osteoporosi secondaria”, vi è una sottostima del rischio di frattura
- Se osteopenia/osteoporosi, effettuare anche Rx rachide dorso-lombare

# Quali pazienti non necessitano di monitoraggio o trattamento specifico?



- Donne che mantengono adeguata funzione ovarica dopo terapia per carcinoma mammella
- Donne in post-menopausa di età > 45 aa, che non richiedono terapia ormonale o che sono trattate con tamoxifene

# Come trattare i pazienti - 1



- modifica degli stili di vita:
  - attività fisica regolare
  - astensione dal fumo
  - evitare eccessivo consumo di alcool
- supplementazione di Calcio: 1000-1500 mg/die
  - escludere IPTH e/o litiasi renale
  - cautela in presenza di metastasi ossee
- supplementazione di vitamina D
  - 800-1000 UI/die
  - mantenere i livelli > 30 ng/ml

## Quando ricorrere a Bisfosfonati o Denosumab

- Nella donna in terapia con I.A.:
  - se T-score BMD < -2.0 -2.5 DS
  - se pregressa frattura da fragilità
  - se età  $\geq 75$  aa. a prescindere dal valore di BMD
  - se presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio:
    - BMD T-score < -1.5 DS
    - età > 65 aa
    - basso BMI (<20 kg/m<sup>2</sup>)
    - familiarità per fratture femore
    - fratture da fragilità ed età > 50 aa
    - assunzione di corticosteroidi > 6 mesi
    - fumo , anche pregresso
    - eccessiva assunzione di alcool

## Quando ricorrere a Bisfosfonati o Denosumab

- Nell'uomo in terapia da privazione androgenica:
  - se T-score BMD < -2.5 DS
  - se pregressa frattura vertebrale o femorale senza trauma maggiore
  - per T-score BMD tra -1 e -2.5 DS
    - se il rischio di frattura osteoporotica in ogni sede a 10 anni è > 20%, o > 3% per frattura di collo femore
    - o se terapia steroidea a lungo termine

# Denosumab: approvazione FDA e EMA



- Terapia di osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura
- Per aumentare la massa ossea nelle donne con carcinoma della mammella, in terapia con Inibitori di Aromatasi
- Per aumentare la massa ossea negli uomini in pazienti con carcinoma della prostata non metastatico
- Per prevenire gli eventi osso-correlati in pazienti con metastasi di tumori solidi

# Come monitorare i Pazienti



- controlli periodici di calcio, fosforo, vitamina D
- Controllo annuale di DEXA: una volta stabilizzata BMD, controlli biennali



# Importanza di valutare lo stato di salute dell'osso nei pazienti oncologici



Roma,  
9-11 novembre 2012

- Condizione di osteopenia/osteoporosi:  
Aumentato rischio di fratture
- Fratture vertebrali:
  - Dolore cronico
  - Problemi respiratori secondari a cifosi
- Frattura di femore :
  - Mortalità entro il 1° anno 12-20%
  - < 50% recupera autonomia di movimento
- Problemi psicologici per il paziente
- Problemi di gestione familiare
- Aumento dei costi sanitari

# Effetti collaterali endocrini delle target therapy: tiroide

Ipotiroidismo subclinico o clinico nei Pz non tiroidectomizzati

Peggioramento dell'ipotiroidismo post-chirurgico

Raro è l'ipertiroidismo, in genere transitorio

- Determinare TSH (Reflex) prima di iniziare la terapia con TKI:
  - se TSH nella norma, controllo una volta al mese per i primi 4 mesi, indi ogni 2-3 mesi.
- Per valori di  $TSH > 10 \mu U/ml$ : iniziare terapia con l-T4
- Se  $5 > TSH < 10 \mu U/ml$  : considerare terapia sostitutiva solo in presenza di segni clinici o biochimici di ipotiroidismo, e a bassa posologia
- Nei Pz con ipotiroidismo post-chirurgico può rendersi necessario un incremento significativo di l-T4
- **La terapia con TKI non deve essere sospesa né ridotta**

# Effetti collaterali endocrini delle target therapy: paratiroidi



## Iperparatiroidismo secondario

- Pre-terapia determinare Ca, P, PTH, vitamina D
- Poi controlli mensili per 3 mesi, e a seguire ogni 2-3 mesi
- **Terapia:** supplementazione con vitamina D,  $\pm$  calcio
  
- **Alla sospensione di TKI, ridurre la vitamina D per rischio di ipercalcemia**

# Effetti collaterali endocrini delle target therapy: surreni



## Insufficienza surrenalica

- Non descritti casi di iposurrenalismo conclamato, ma Imatinib e Sunitinib possono indurre una forma subclinica
- In concomitanza con chirurgia, traumi, infezioni severe è raccomandato il monitoraggio con ACTH, Cortisolo, elettroliti, funzione renale per valutare se necessaria terapia con idrocortisone



# Effetti collaterali endocrini delle target therapy: metabolismo glicometabolico



Roma,  
9-11 novembre 2012

- E' raccomandato monitorare il compenso glicometabolico in tutti i pazienti, non solo nei pazienti con diabete mellito noto
- ipoglicemia, e miglioramento dei profili glicemici (imatinib, sunitinib)
- iperglicemia (sunitinib, temsirolimus).

# Quando considerare la terapia con TKI nei tumori tiroidei - 1

## **Carcinomi differenziati di origine follicolare**

- Pz con recidive loco-regionali e/o lesioni a distanza che perdono la capacità iodofissante e non sono suscettibili di terapia chirurgica
- Motesanib, Sorafenib, Axinitib e Sunitinib: molecole con maggiore efficacia, relativa a:
  - 1) risposta parziale delle lesioni (> per M1 polmone e fegato vs N1 e M1 scheletro)
  - 2) aumento della sopravvivenza libera da progressione di malattia, compresa tra i 12 e i 24 mesi
  - 3) stabilizzazione di malattia (30-70 %).
- **Nessuna molecola ha indotto aumento della sopravvivenza complessiva**

# Quando considerare la terapia con TKI nei tumori tiroidei - 2

## **Carcinoma midollare**

- Molecole con maggiore efficacia: Vandetanib e Cabozantinib (XL184)
- Vandetanib; unico farmaco approvato da FDA ed EMA per il trattamento di MTC localmente avanzato e/o metastatico, non resecabile, sintomatico e in progressione
- Entrambe le molecole hanno indotto un significativo aumento di PFS vs placebo (rispettivamente di 6.2 e 7.2 mesi)
- **Non aumento della sopravvivenza complessiva**

# Considerazioni necessarie



- MTC: anche in fase metastatica spesso presenta una progressione lenta
- Anche i DTC possono presentare una progressione lenta
- Necessario un bilancio tra potenziale beneficio di terapie con TKI e loro profilo di tossicità
- Oggi l'indicazione a ricorrere a queste terapie è per
  - pazienti con malattia in progressione accertata, documentabile radiologicamente (RECIST), non trattabili con chirurgia, (per i DTC: se refrattari a  $^{131}\text{I}$ ), EBRT, terapia locoregionali
  - pazienti con condizioni cliniche generali discrete (ECOG performance status 0-2)
  - pazienti con aspettativa di vita accettabile
  - nell'ambito di trial clinici

- TKI: tappa importante nel trattamento delle neoplasie tiroidee in progressione, **NON** il punto di arrivo della terapia per questi nostri pazienti
- Futuro terapeutico: terapie “bersaglio” mirate alle specifiche alterazioni molecolari delle neoplasie, in forma o combinata o sequenziale, per bloccare i vari punti di alterazione molecolare della neoplasia, con effetto terapeutico sinergico, senza potenziare la tossicità, e possibilmente garantire una buona qualità di vita ai nostri pazienti

# Impostazione-gestione di CHT per i tumori endocrini

## Tumore anaplastico tiroideo

- Per i Pz per i quali è prevedibile ottenere una resezione R0/R1 è indicata la chirurgia, seguita da radioterapia a intensità modulata (IMRT) ( $\pm$ CHT)
- Nei Pz con neoplasia in stadio IVA/IVB (incluse resezioni R2): miglioramento di sopravvivenza con IMRT + CHT (docetaxel-dacarbazina)
- Benefici incerti nelle forme in stadio IVC
- In alcuni studi i taxani hanno dimostrato attività biologica contro questa neoplasia

# Impostazione-gestione di CHT per i tumori endocrini

## Carcinoma surrenalico

- Nelle forme localizzate, dopo il trattamento chirurgico può essere considerata la terapia con **mitotane** (da associare a terapia sostitutiva con idrocortisone)
- Controlli di imaging e biochimici (nelle forme secernenti) ogni 3-6 mesi
- Nelle forme metastatiche oltre al trattamento con **mitotane in monoterapia**, va considerata la terapia combinata **mitotane/etoposide-doxorubicina-cisplatino**, che ha mostrato un miglioramento della PFS rispetto alla combinazione mitotane/streptozotocina

# Impostazione-gestione di CHT per i tumori endocrini

## Feocromocitoma/paraganglioma avanzato o metastatico

- La CHT è riservata a Pz con neoplasia non resecabile chirurgicamente, e resistente a terapia con radionuclidi
- Schema più utilizzato:
  - combinazione **ciclofosfamide/vincristina/dacarbazina**, specie come terapia neoadiuvante per poi permettere la terapia chirurgica.

ENDOCRINOLOGO



ONCOLOGO

- Se non abbiamo sufficiente esperienza per gestire un paziente con patologia neoplastica endocrina rara dobbiamo rivolgerci a Centri di riferimento.
- La collaborazione costante tra endocrinologo e oncologo è fondamentale per:
  - trattare nel modo più adeguato i pazienti oncologici, ma evitando accanimenti terapeutici
  - cogliere in fase precoce gli effetti collaterali delle terapie antineoplastiche, trattarli e monitorare i pazienti
  - garantire la qualità di vita migliore possibile ai nostri pazienti

# *Grazie a voi per la partecipazione*

