



Bari,
7-10 novembre 2013

Carcinoma midollare familiare: follow-up e trattamento medico

Massimo Torlontano
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo



Caso clinico



Bari,
7-10 novembre 2013

Marco M, 48 anni, impiegato

- Ipertensione arteriosa, in terapia con ACE-inibitore
- Non familiarità per tumori tiroide
- Tiroidectomia totale + linfadenectomia comparto centrale per nodulo 2.3 cm lobo dx a citologia sospetta (TIR 4)



Caso clinico



Bari,
7-10 novembre 2013

Esami pre-intervento:

- Calcitonina: 91 pg/ml
- Metanefrine urinarie 24 ore e calcemia: nella norma
- Intervento di tiroidectomia totale + linfadenectomia del comparto centrale



Caso clinico



Bari,
7-10 novembre 2013

Esame istologico: carcinoma midollare di 2.5 cm lobo dx della tiroide, microcarcinoma midollare 3 mm lobo sn; coesistenza di iperplasia delle cellule C; 2/12 linfonodi del comparto centrale sedi di metastasi da carcinoma midollare

Studio genetico RET positivo per mutazione codone 618

Caso clinico



Bari,
7-10 novembre 2013

3 mesi dopo l'intervento:

- TSH 2.1 mUI/L
- Calcitonina: 57 pg/ml
- CEA: 2.8 ng/ml
- ETG collo: esiti di tiroidectomia totale, assenza di linfadenopatie sospette

Quale follow-up successivo?



Caso clinico



Bari,
7-10 novembre 2013

- FDG-PET/TAC
- F-Dopa-PET/TAC
- TAC torace-addome
- Controllo clinico-ecografico dopo 3-6 mesi
- TAC total body
- Scintigrafia ossea



Metastasi a distanza



Bari,
7-10 novembre 2013

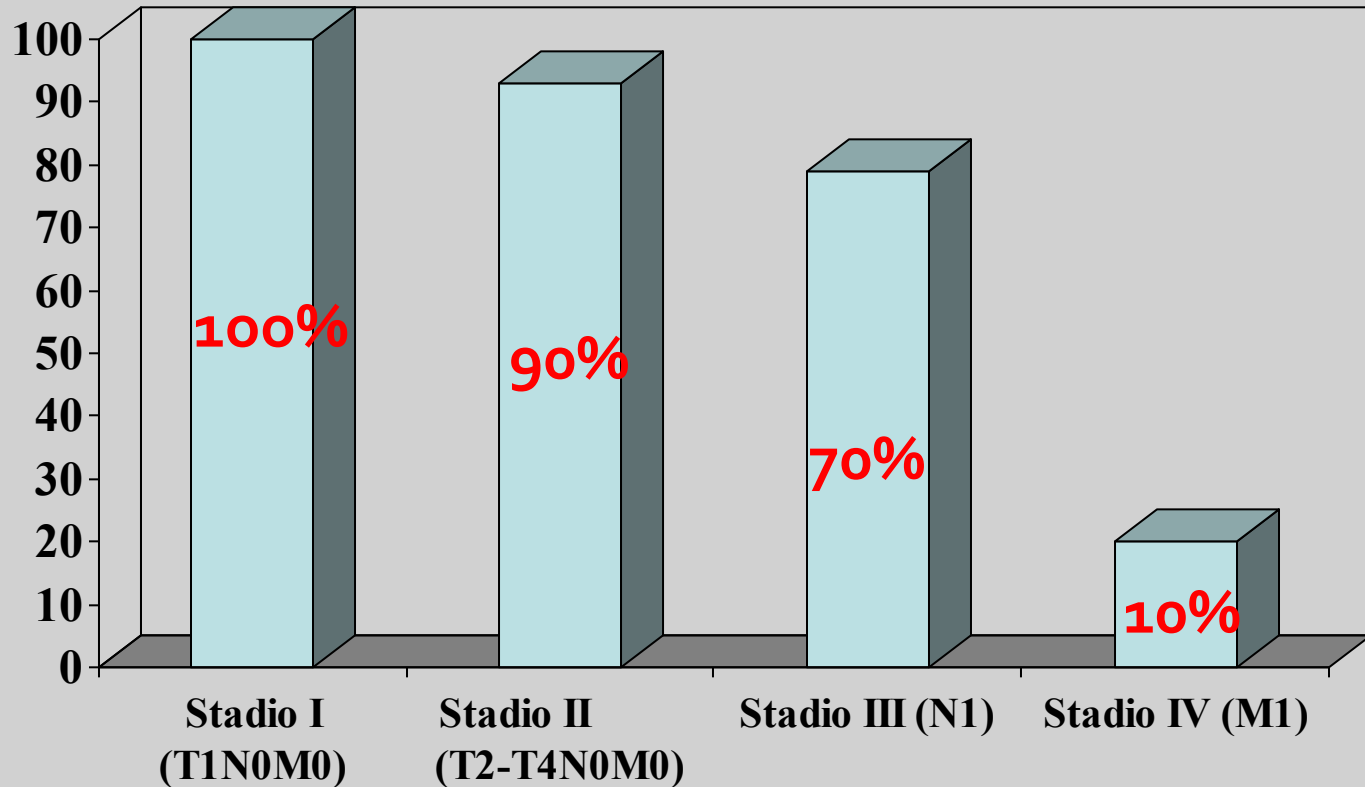
- 7-23% alla diagnosi
- Spesso multiple (polmoni, scheletro, fegato, più rari cervello, cute, mammella)
- Lenta progressione
- Spesso asintomatiche per lungo tempo



Classificazione TNM e sopravvivenza a 10 anni



Bari,
7-10 novembre 2013



M1: 5 anni 25%
10 anni: 10%

Post-operatorio



Bari,
7-10 novembre 2013

- Classificaz. TNM e Ct + CEA (doubling time): indicatori prognostici
- Se diagnosi dopo emitiroidectomia: RET, Ct, ETG (grado A), e completamento chirurgico se:
 - multicentrico, CCH, extra-tiroideo, margini resezione, ETG sospetta, RET +, o storia familiare di MEN 2

**Se RET positivo o familiarità:
sempre completamento chirurgico**



Post-operatorio



Bari,
7-10 novembre 2013

CT e CEA 2-3 mesi dopo chirurgia

CT indosabile:

- alta probabilità guarigione, non necessari altri esami
- follow-up a lungo termine (CT annuale)

Post-operatorio



Bari,
7-10 novembre 2013

CT e CEA 2-3 mesi dopo chirurgia

- CT <150 ng/ml:
- malattia locale (solo ETG collo + Fnab + CT nell'eluato)

Eccezione: forme poco differenziate (CEA \gg):
TAC, RMN, scinti ossea, DOPA- o FDG-PET, etc.



Post-operatorio



Bari,
7-10 novembre 2013

Malattia locale:

- **Evidenza di malattia: reintervento**
- **Non evidenza di malattia:**
 - **Osservazione, oppure:**
 - **Linfectomia comparto centrale**

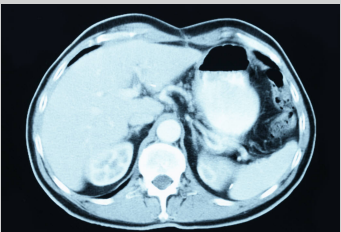
CT > 150 pg/ml



Bari,
7-10 novembre 2013



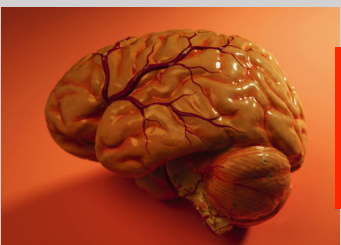
TAC



RMN



**Scintigrafia ossea
RMN**



RMN

(Se sintomi)

PET/TAC?

Utilità della PET



Bari,
7-10 novembre 2013

18-FDG: poco sensibile, tranne se $CT > 1000$ pg/ml; poco utile per studio progressione o risposta a trattamento

- Se $CT > 1000$ pg/ml: PET/TAC**
- Se $CT > 150 < 1000$ pg/ml: altre metodiche (TAC, RM, scintigrafia ossea)**



Doubling time CT e/o CEA



Bari,
7-10 novembre 2013

	Sopravv. 5 anni	Sopravv. 10 anni
<6 mesi	25%	8%
6-24 mesi	92%	37%



Malattia persistente/ ricorrente



Bari,
7-10 novembre 2013

Scopi:

- Controllo loco-regionale
- Sintomi (diarrea, dolore)
- Danni da meta a distanza (ostruzione bronchiale, fratture, compressione midollare)

**Raccomandazione: Trattamento metastasi
in sedi critiche (grado A)**



Malattia persistente/ ricorrente



Bari,
7-10 novembre 2013

Paz asintomatico, con piccolo volume metastatico e malattia stabile o lentamente progressiva, o doubling time di CT e CEA >2 anni:

non consigliata terapia sistemica .



Malattia persistente/ ricorrente



Bari,
7-10 novembre 2013

Paz. Ct positivi, imaging negativi:

- Ct e CEA ogni 6 mesi: calcolo del DT;
- Successivi controlli a intervalli di $\frac{1}{4}$ del DT (ad es.: se DT 12 mesi, controlli ogni 3 mesi);
- se discordanza DT Ct-CEA: DT CEA < 2 anni: maggior rischio di progressione di malattia (75% contro 40%)



Malattia persistente/ ricorrente



Bari,
7-10 novembre 2013

RT esterna del collo: controversa come terapia adiuvante, non dimostrato aumento sopravvivenza.

Consigliata solo in caso di non radicalità chirurgica



Malattia persistente/ ricorrente



Bari,
7-10 novembre 2013

Paz. **MEN 2 con istologia tiroidea negativa o solo CCH alla chirurgia**: rischio di malattia molto basso: controlli annuali Ct e poi intervalli maggiori dopo lungo follow-up



Malattia persistente/ ricorrente



Bari,
7-10 novembre 2013

- **CEA positivi, Ct negativi:**
 - considerare falsa positività (Ab eterofili)
 - CEA da altra origine (tumori, patologie benigne: mal. infiamm. digest., cisti broncogene, BPCO)
 - Perdita di secrezione dal tumore
- **Incremento CEA e calo Ct:**
probabile perdita di differenziazione



Malattia persistente/ricorrente



Bari,
7-10 novembre 2013

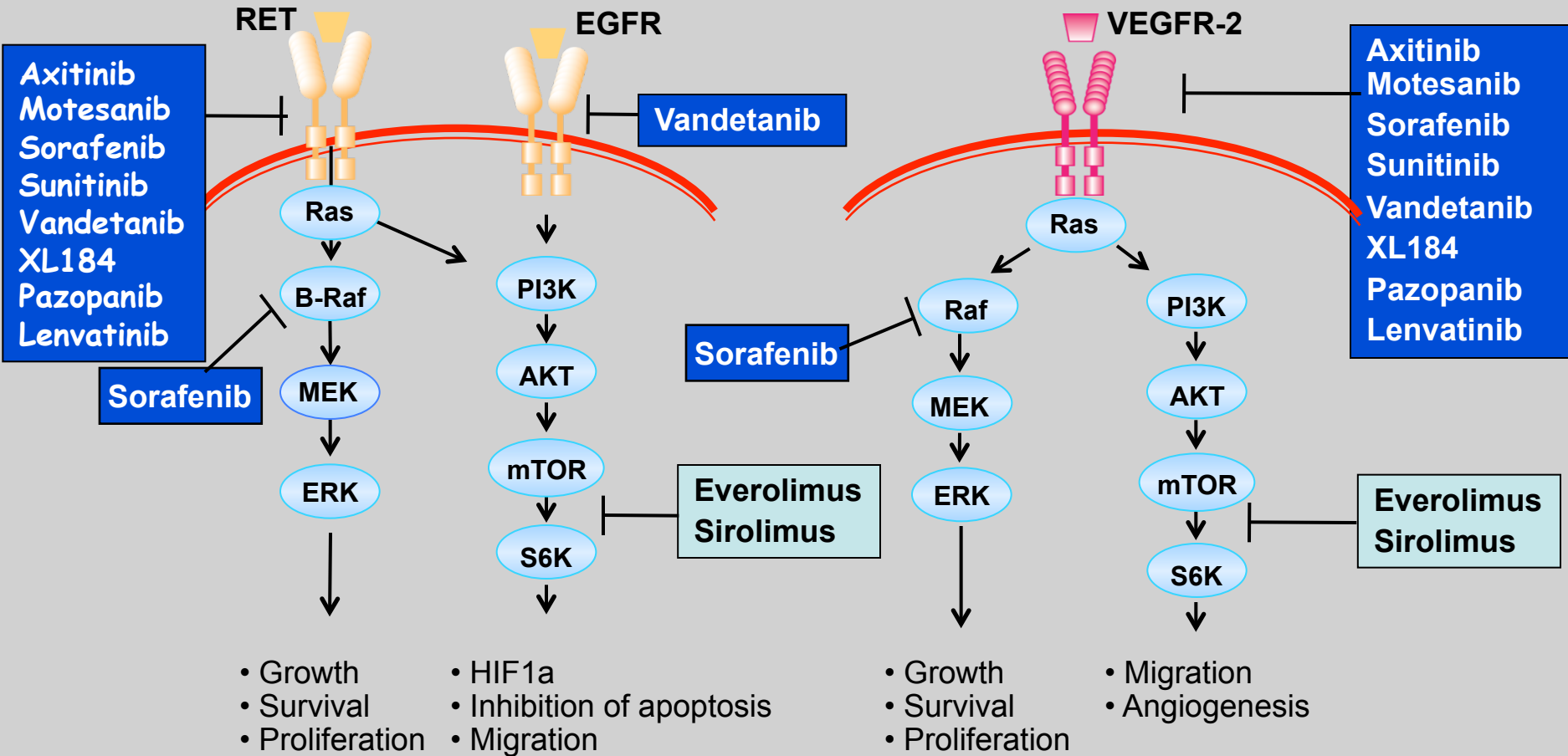
- Terapia con radioisotopi (DOTATOC, MIBG, anticorpi marcati): solo in paz selezionati (trials)

Inibitori delle tirosinochinasi

Inibitori delle tirosinocinasasi

Tumor Cell

Endothelial Cell



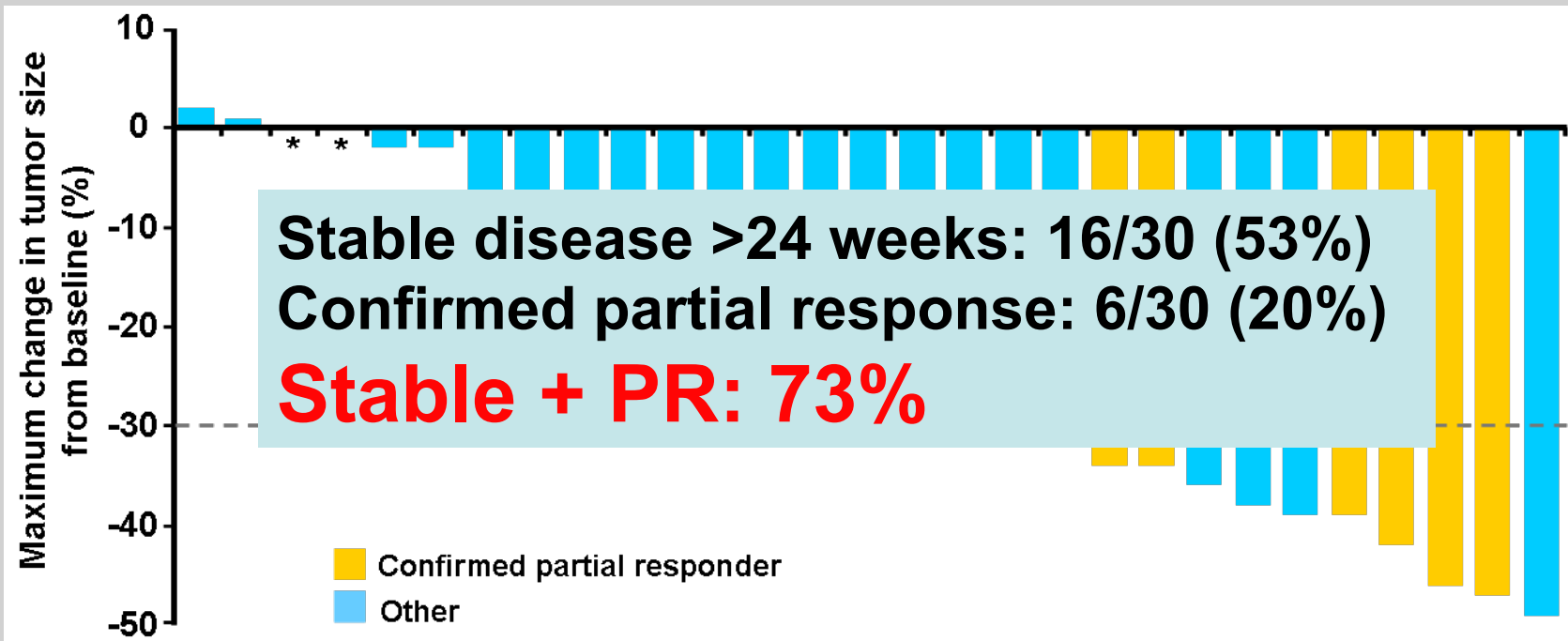
Vandetanib



Bari,
7-10 novembre 2013

Phase II - Objective response rate

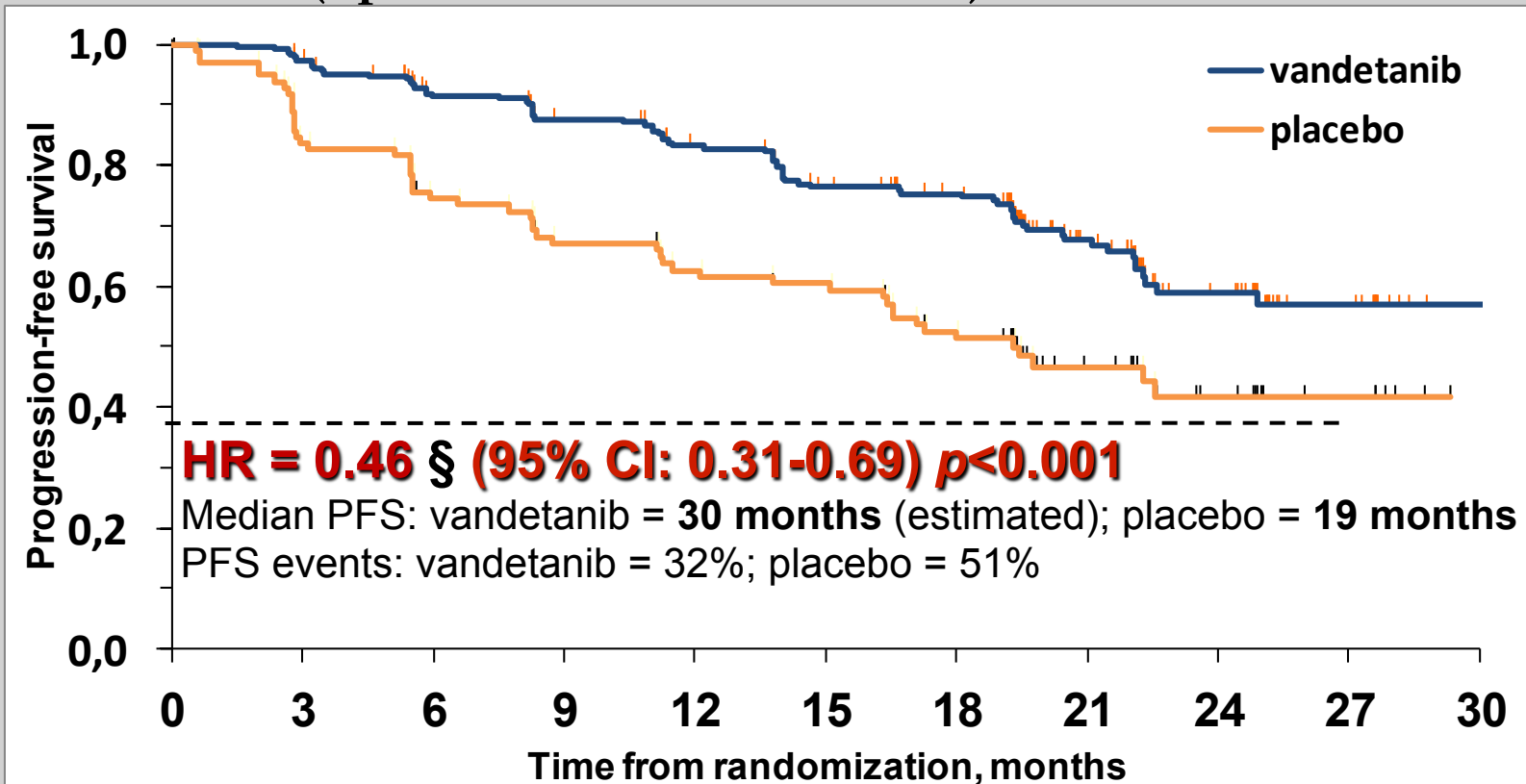
Patients: 30 (Familial MTC)



Vandetanib

Phase III - Progression-free survival (primary endpoint)

Patients: 331 (Sporadic and familial MTC)



§ HR <1 favours Vandetanib

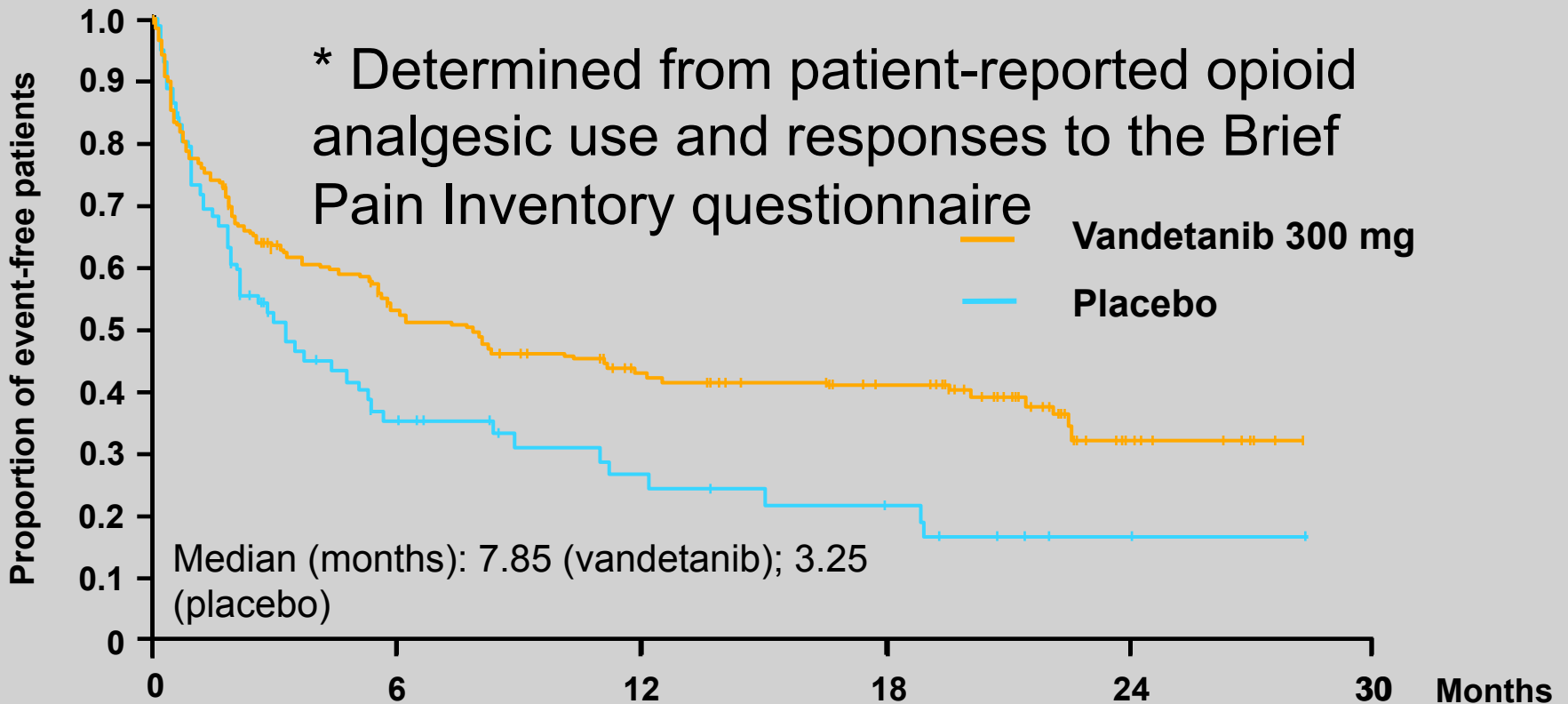


Vandetanib



Bari,
7-10 novembre 2013

Phase III - Symptoms (time to worsening of pain)*



Hazard ratio=0.61, $p=0.006$ (<1 favours vandetanib)

Vandetanib



Bari,
7-10 novembre 2013

- Un numero maggiore di pazienti hanno dovuto ridurre il dosaggio del vandetanib rispetto al placebo (**35%** versus **3%**)
- Pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento randomizzato a causa di eventi avversi:
 - ✓ 28 (**12%**) in vandetanib contro 3 (**3%**) in placebo



Vandetanib: *safety*



Bari,
7-10 novembre 2013

Most common grade 3+ adverse events

	Vandetanib 300 mg (n=231)	Placebo (n=99)
Diarrhoea	25 (11%)	2 (2%)
Hypertension	20 (9%)	1 (1%)
Prolonged QT	18 (8%)	1 (1%)
Fatigue	13 (6%)	1 (1%)
Decreased appetite	10 (4%)	0
Rash	8 (3%)	1 (1%)
Asthenia	6 (3%)	1 (1%)
Dyspnoea	4 (2%)	3 (3%)
Back pain	1 (0.4%)	3 (3%)
Syncope	0	2 (2%)



Vandetanib: *safety*



Bari,
7-10 novembre 2013

Management QT prolongation

■ Exclusions

- Congenital long QT
- QTc >480msec
- History of TdP

■ Precautions

- Other medications causing QT prolongation



Vandetanib: *safety*



Bari,
7-10 novembre 2013

Management QT prolongation

■ **Monitoring**

- ECG
- Ca, K, TSH on therapy

■ **Management**

- Stop vandetanib for QTcB prolongation $>500\text{msec}$
resume at reduced dose when value returns to $<480\text{msec}$



Vandetanib (Caprelsa®)



Bari,
7-10 novembre 2013

EMA, AIFA: approvato per il “trattamento dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato e metastatico. Per i pazienti in cui la mutazione del Rearranged during Transfection (RET) non è nota o è negativa, deve essere preso in considerazione un possibile beneficio minore prima di decidere il trattamento individuale”.



Vandetanib in children



Bari,
7-10 novembre 2013

Clinical Cancer Research

ACR

Vandetanib in Children and Adolescents with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B Associated Medullary Thyroid Carcinoma

Elizabeth Fox, Brigitte C. Widemann, Meredith K. Chuk, et al.

Clin Cancer Res 2013;19:4239-4248. Published OnlineFirst June 13, 2013.

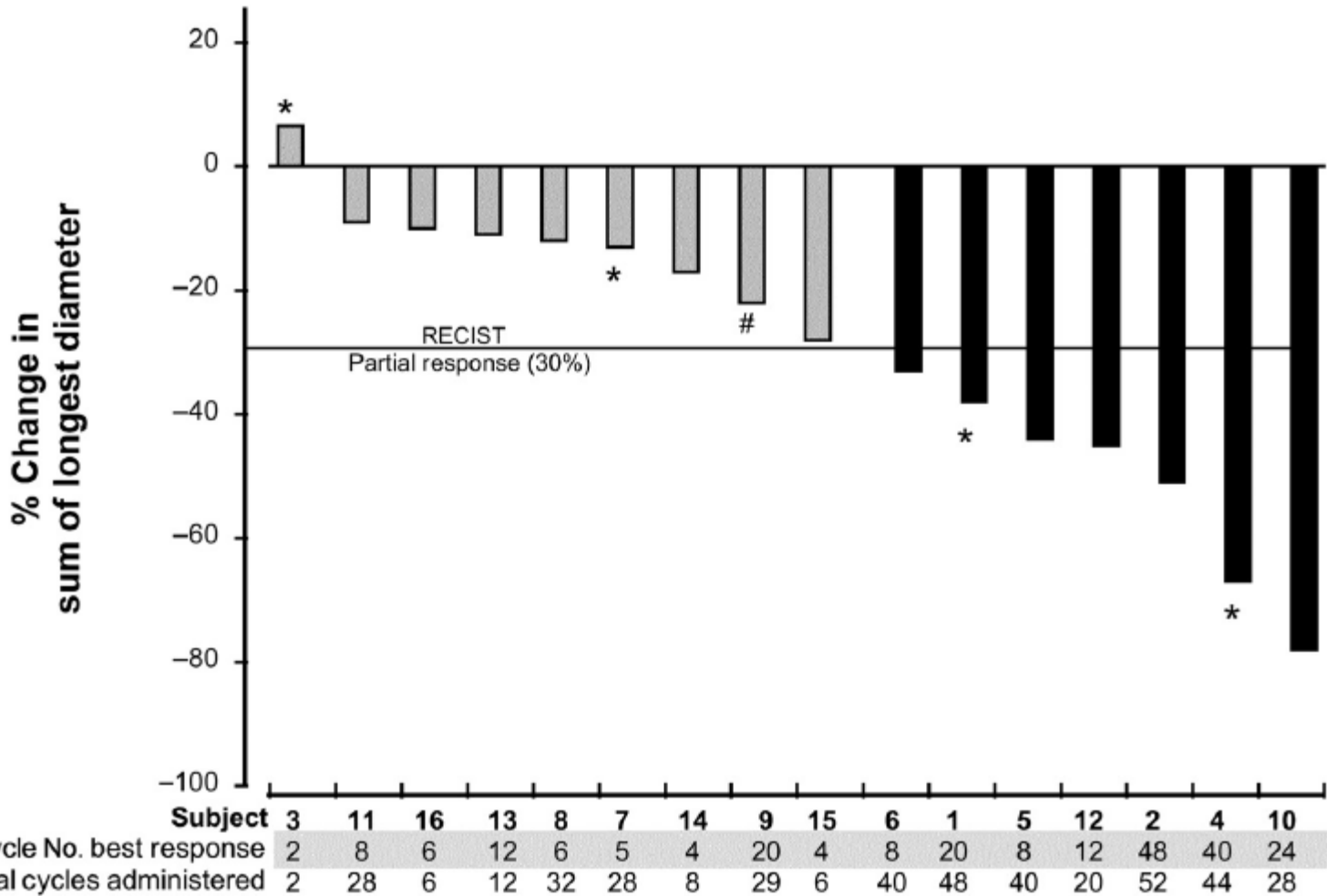
Studio Fase I/II: sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica

Cicli di 28 giorni; 16 soggetti (100mg/m² → 150 mg/m² dopo 2 cicli)

Mediana dei cicli: 27 (2-52)

Evento limitante principale: diarrea

Vandetanib in children



RP in 7/15 (47%) con mutaz. M918T

Cabozantinib



Bari,
7-10 novembre 2013

- Hepatocyte growth factor receptor (MET)
- VEGFR2
- RET

- Studio Fase III doppio cieco
- 330 pazienti in progressione di malattia:
 - 219: cabozantinib 140 mg
 - 111: placebo

86 MTC sporadico

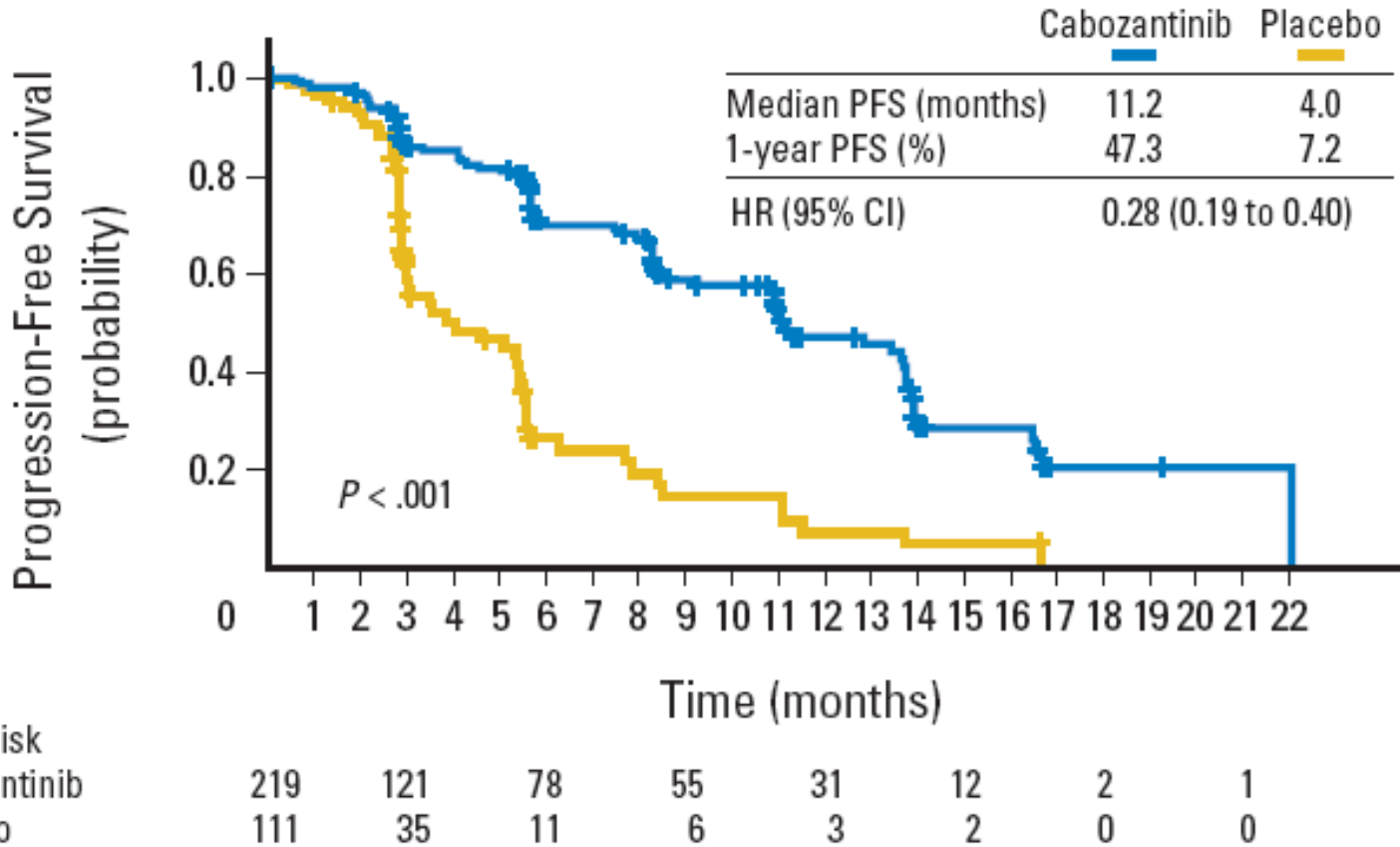
48% RET + (somatica)

(mutaz. M918T prevalente)



Bari,
7-10 novembre 2013

Cabozantinib



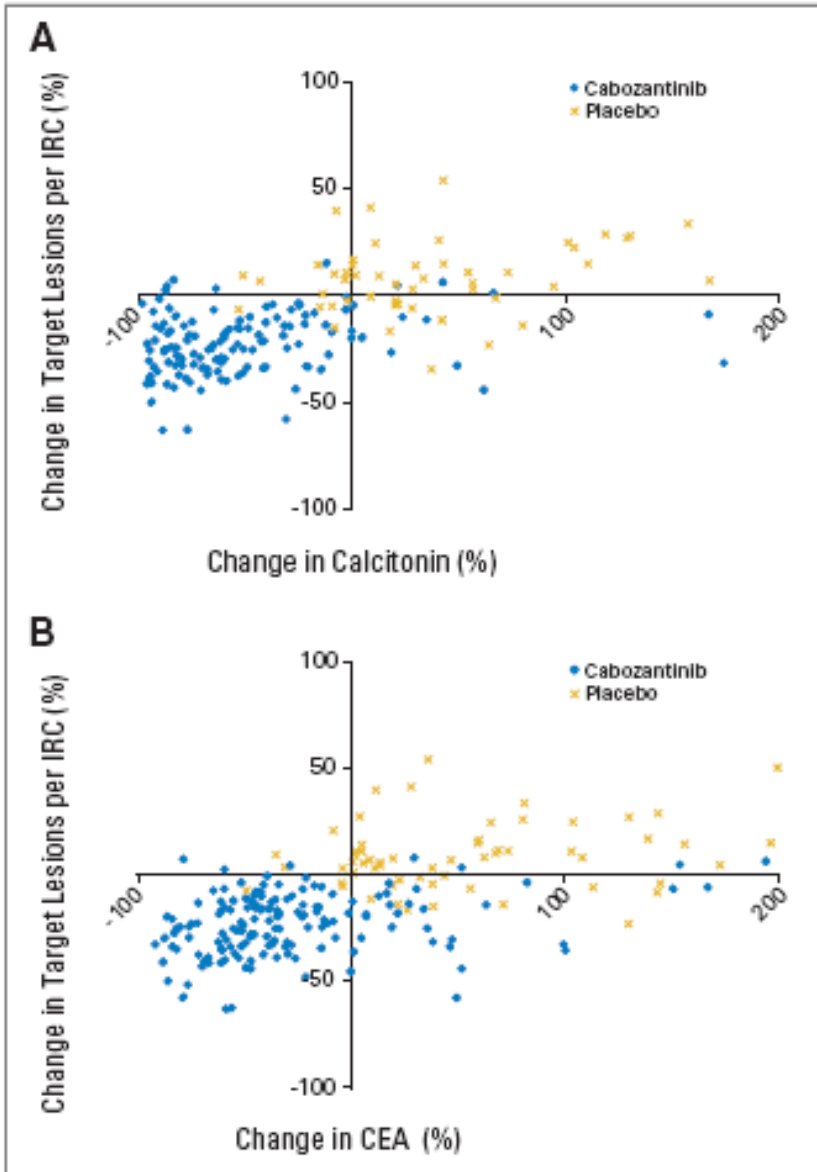
Progr. malattia: Cabozantinib: 26%
Placebo: 60%

Elisei et al, JCO 2013

Cabozantinib



Bari,
7-10 novembre 2013



Correlazione lineare tra riduzione dimens. tumorali e riduzione CT e CEA (%)

**Approvato FDA
novembre 2013**

Elisei et al, JCO 2013



Effetti avversi



Bari,
7-10 novembre 2013

Grado 3-4 (69% vs 33% in placebo):

Diarrea 15.9%

Hand-foot syndrome 12.6%

Affaticamento 9.3%

Riduzione dose:

79% vs 9% placebo

Interruzione trattamento:

65% vs 17%

Da inibizione VEGF:

Ipertensione

Emorragie

Perforaz. GI

Fistola

Metabolici:

↑ TSH

Ipocalcemia

**Non segnalazioni di
allungamento del QT**



Metastasi cerebrali



Bari,
7-10 novembre 2013

- Rare (1-5%, forse sottostimate)
- Asintomatiche se piccole

Morfologia (RMN) se:

- Sintomi neurologici
- Prima di iniziare terapia sistemica

Metastasi epatiche



Bari,
7-10 novembre 2013

- 45% dei pazienti con malattia locale o sistemica
- Trattamento se progressione, grandi dimensioni o sintomi (dolore, diarrea)
- **Metastasi epatiche multiple:**
 - Chemioembolizzazione: stabilizz./ remissione sintomi 40/60%
 - Terapia sistemica (inibitori TKI)



Metastasi scheletriche



Bari,
7-10 novembre 2013

45% se malattia locale o sistemica

Dolore, fratture, compressione midollare

- **Metodiche percutanee:**

- ✓ Cementoplastica

- ✓ Radiofrequenza

- ✓ Embolizzazione arteriosa

- **RT esterna palliativa**

- **Bifosfonati e.v.**



Metastasi polmonari



Bari,
7-10 novembre 2013

- 33% dei pazienti con malattia locale o sistemica
- Multiple (miliariformi)
- Linfonodi mediastinici
- Terapia solo se progressione o grandi dimensioni