



# 12° AME Italian Meeting 6° Joint Meeting with AACE



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Carcinoma midollare tiroideo familiare

## Take Home messages

*Nadia Cremonini*



*U.O.S.D. Endocrinologia  
Ospedale Maggiore  
Azienda UsI di Bologna*



# Clinica



Bari,  
7-10 novembre 2013

Sindrome	Ca midollare	patologie associate
MEN 2A (55-60%)	multifocale bilaterale iperplasia cc C	feocromocitoma (~ 50%) iperparatiroidismo (10-30%) lichen cutaneo amiloidosico (raro) malattia di Hirschsprung (raro)
MEN 2B (5-10%)	multifocale bilaterale iperplasia cc C	feocromocitoma (~ 50%) multipli neurinomi mucosi (>95%) habitus marfanoide (80%)
FMTC (35-40%)	multifocale bilaterale iperplasia cc C	variante con malattia di Hirschsprung (raro)

## • Sintomatologia da ipersecrezione ormonale:

- diarrea (pazienti con livelli molto elevati di calcitonina, malattia avanzata, e/o con metastasi epatiche)
- flushing: in pazienti con malattia avanzata
- sindrome di Cushing (rara) in genere in Pz con M1 epatiche massive



# Presentazione clinica



Bari,  
7-10 novembre 2013

- MTC di solito prima manifestazione clinica di MEN 2 A e B
- Estensione della malattia a livello linfonodale CC e LC:
  - Correlata alle dimensioni dei focolai primitivi di MTC
- N1 estese a più comparti: riduzione drastica di guarigione
- Maggiore mortalità nelle forme con metastasi a distanza
  - essenziali diagnosi precoce e trattamento chirurgico adeguato
  - dopo introduzione di screening genetico e chirurgia profilattica o precoce → mortalità MTC-correlata ridotta a <5%



# Test genetico per mutazioni RET: a chi e quando?



Bari,  
7-10 novembre 2013



- Tutti i pazienti con MTC sporadico, o MEN2; HCC??
- I soggetti con storia familiare per MEN2
- I familiari di primo grado di Pazienti MEN 2
- Pazienti con m. di Hirschsprung
- Pazienti con lichen cutaneo amiloidosico in sede interscapolare

<b>Codon</b>	<b>515, 531, 600, 603, 777, 912</b>	<b>533, 649, 666, 768, 790, 791, 804, 891</b>	<b>609, 611, 618, 620, 630, 631, 633</b>	<b>634</b>	<b>883, 918, 804+778, 804+805, 804+806, 804+904</b>
<b>ATA risk level</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>MEN 2</b>	<b>FMTC</b>	<b>FMTC/MEN 2A</b>	<b>MEN 2A</b>	<b>MEN 2A</b>	<b>MEN 2B</b>
<b>Age of RET testing</b>	<b>Before 3-5 years</b>		<b>Before 3-5 years</b>	<b>Before 3-5 years</b>	<b>Before 1 year</b>





Bari,  
7-10 novembre 2013

# Impatto clinico della genetica

- Stratificare i pazienti MEN 2 in categorie di rischio per aggressività ed età di esordio di MTC  
Linee guida ATA → 4 classi di rischio
  - MEN 2B > MEN 2A (c634 es 11) > MEN 2A (codoni es 10) > FMTC/MEN2A (es 13 – 15)
- Stabilire il timing di screening genetico nei familiari, indi di screening biochimico e US per MTC, screening biochimico per FCC e IPTH nei gene carriers
- Stabilire il timing della tiroidectomia profilattica nei gene carriers
- Rassicurare i parenti che non presentano la mutazione genetica: non dovranno sottoporsi ad altre indagini



# Genetica



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Counseling genetico
- Necessario il modulo di consenso informato firmato dal paziente o dai genitori in caso di minore



# Chirurgia profilattica - 1

## ATA Guidelines 2009



<b>Codon</b>	<b>515, 531, 600, 603, 777, 912</b>	<b>533, 649, 666, 768, 790, 791, 804, 891</b>	<b>609, 611, 618, 620, 630, 631, 633</b>	<b>634</b>	<b>883, 918, 804+778, 804+805, 804+806, 804+904</b>
<b>ATA risk level</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>MEN 2</b>	<b>FMTC</b>	<b>FMTC/MEN 2A</b>	<b>MEN 2A</b>	<b>MEN 2A</b>	<b>MEN 2B</b>
<b>Age of prophylactic surgery</b>	Surgery may be delayed > 5 years if annual basal and stimulated CT, and annual US are normal		Surgery may be delayed > 5 years if annual basal and stimulated CT, and annual US are normal	< 5 years	ASAP Before 1 year





# Gene carriers di mutazione RET: quale il momento migliore per la tiroidectomia ?



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Rohmer et al, 2011, Elisei et al:
  - non solo per bambini di classi di rischio ATA A, B, ma anche C, la tiroidectomia nel momento in cui la calcitonina basale, o dopo stimolo, aumenta, non modifica l'outcome rispetto alla classica tiroidectomia profilattica
- Vantaggi:
  - Medicalizzazione più tardiva
  - Riduzione delle complicanze chirurgiche nei bambini
- valutare non solo genotipo ed età ma anche
  - Il momento di incremento di Ct basale o dopo stimolo
  - L'aggressività di MTC nell'ambito della famiglia e l'anticipazione del suo esordio nelle diverse generazioni
  - La capacità dei genitori o dei pazienti se adulti, di aderire ai controlli



# Chirurgia profilattica - 2 e per il comparto centrale?



Bari,  
7-10 novembre 2013

## MEN 2B

- Not necessary for children who undergo surgery before 1 yr of life unless:
- clinical or Rx evidence of N1, or thyroid nodules > 5 mm (any age), or basal CT >40 pg/ml in a child > 6 mo

## MEN 2A FMTC

- Not necessary for children who undergo surgery within 5 yr unless:
- clinical or Rx evidence of N1, or thyroid nodules > 5 mm (any age), or basal CT >40 pg/ml

*Grade: E Recommendation*

*Kloos RT et al, Thyroid 2009; 19: 565*



# Chirurgia terapeutica



Bari,  
7-10 novembre 2013

- **ATA GL 2009**: MTC non avanzato a livello locale e senza evidenza di N1 e M1, o sospetto di N1 VI livello
  - tiroidectomia totale e dissezione profilattica del comparto centrale bilaterale (livello VI)
- MTC con sospette N1 VI livello e LC in assenza di M1 o con M1 limitate
  - tiroidectomia totale e dissezione del comparto centrale bilaterale (livello VI), + LC (IIA, III, IV, V)
- **NCCN GL 2013** : Considerare Dissezione LC se lesione primitiva > 1 cm, o se N1 CC
- Dissezione LC bilaterale: punto controverso



# Follow-up 1



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Ct, CEA, US collo dopo 2-3 mesi dall'intervento
- Ct indosabile: non altre indagini
  - Ct e US collo ogni sei mesi per i primi 2-3 anni, indi ogni 12 mesi
- CT dosabile senza evidenza di malattia residua
  - CT e CEA ogni sei mesi → tempo di raddoppio
  - poi controlli biochimici e clinici a cadenza pari ad  $\frac{1}{4}$  di DT o annuale



# Follow-up 2



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Ct < 150 pg/ml e CEA congruo: basso rischio di M1
  - US, TC o RMN di collo e mediastino
  - Se negativi e Ct in crescita →  $^{18}\text{F}$ DOPA-PET/TC
- Ct < 150 pg/ml e CEA molto elevato e DT < 6 mesi
  - de-differenziazione di MTC
  - FDG-PET/TC
- Ct > 150 < 1000 pg/ml e/o DT Ct > 12 mesi
  - $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET/TC performance superiore a  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/TC (possibile fenomeno *flip-flop* tra i due traccianti)
- Ct > 1000 pg/ml, Ki67 > 2%, DT Ct < 12 mesi
  - $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/TC migliore performance diagnostica
- Se FDG e DOPA-PET negativi:  $^{68}\text{Ga}$ -SMS-PET/TC



Aprile 2011: FDA

Febbraio 2012: EMA



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Approvano Vandetanib per il trattamento di MTC localmente avanzato e/o metastatico, non resecabile, se sintomatico e in progressione
- Non indicazione nei pazienti con raddoppio rapido di Calcitonina e micrometastasi

Novembre 2012: FDA

- Approva Cabozantinib per il trattamento di MTC metastatico, in progressione



# Limiti dei TKI nel trattamento del ca midollare



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Ad oggi non evidenza di aumentata sopravvivenza complessiva (solo aumento di PFS da 7 a 11 mesi vs placebo)
- Sviluppo di resistenza
- Efficacia diversa su metastasi di organi differenti (maggiore per M1 polmonari ed epatiche, minore per N1 e M1 ossee)
- Effetti collaterali → sospensione nel 12 – 16% dei Pz, riduzione posologia nel 35 – 79% dei Pz
- Considerare la tossicità cronica: impatta sulla qualità della vita



# Quali Pazienti trattare con TKI e quando?



Bari,  
7-10 novembre 2013

- MTC localmente avanzato e/o metastatico, con evidente progressione, non trattabili con chirurgia, EBRT, terapia locoregionali
- Performance status buono/accettabile (WHO 0-2)
- Aspettativa di vita accettabile
- **Necessario un bilancio tra potenziale beneficio di terapie con TKI e loro profilo di tossicità**
- Considerare Follow-up ogni 6-12 mesi nei pazienti asintomatici con
  - malattia metastatica di piccolo volume
  - o NON evidenza di progressione della malattia



Bari,  
7-10 novembre 2013

- TKI: tappa importante nel trattamento del carcinoma midollare tiroideo in progressione
- NON il punto di arrivo della terapia
- Quale il futuro terapeutico?
  - terapie “bersaglio” personalizzate, mirate alle specifiche alterazioni molecolari delle neoplasie, in forma o combinata o sequenziale, o eventuale combinazione di TKI e CHT
  - 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





Bari,  
7-10 novembre 2013



*... grazie per la vostra  
partecipazione...*