



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario

Real clinical practice

Cosimo Durante

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
Sapienza Università di Roma
cosimo.durante@uniroma1.it



Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Advisory Board EISAI 2017



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Male, 55 yrs
- Clinical detection of a supraclavicular lump
- Total body CT scan:
 - ✓ 5 cm thyroid lesion
 - ✓ widespread bone lesions
 - ✓ multiple, bilateral lung micronodules
- FNAC of the thyroid lesion: Tir5
- **Total thyroidectomy + bilateral neck dissection and clavicular lesion resection:** PTC + insular PDTC of 5 cm with minimal extrathyroidal extension limited to soft tissue; 1 out of 53 lymph nodes metastases; bone metastasis from PTC (*pT3m, pN1b, pM1 - AJCC/ TNM 2009, 7th Edition*)
- **5 RAI therapies** (cumulative activity: 789 mCi)
- RxWBSs (including the last):
 - ✓ uptake of all of the lung and bone lesions

●
Apr-2011

●
May-2011

●
June-2011
Sep-2015



Clinical case

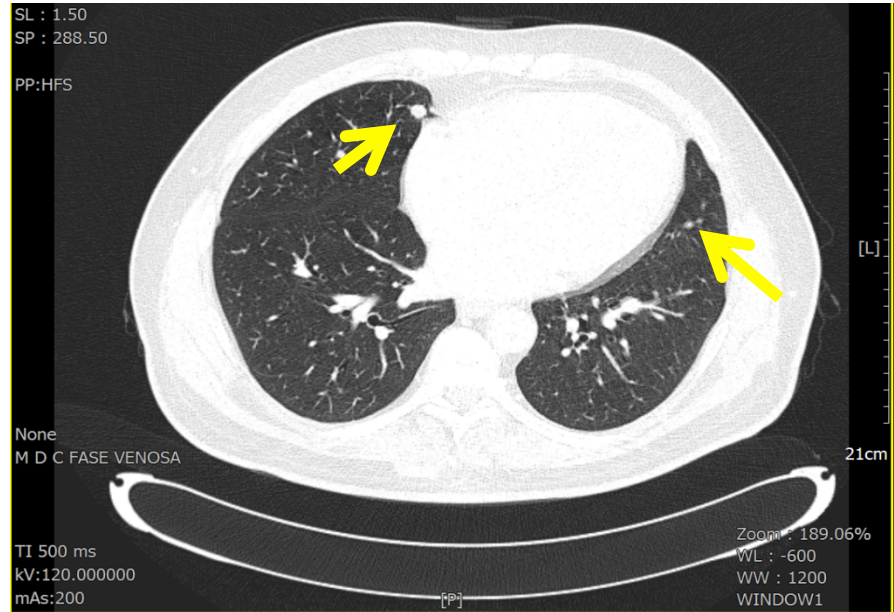


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Lungs

- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7



Sep-2015



Clinical case

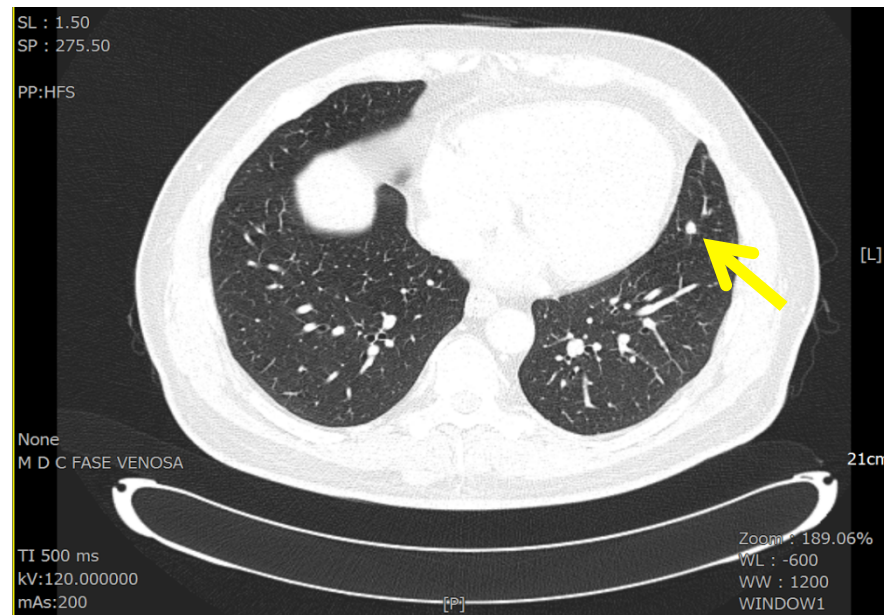


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Lungs

- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7



Sep-2015



Clinical case

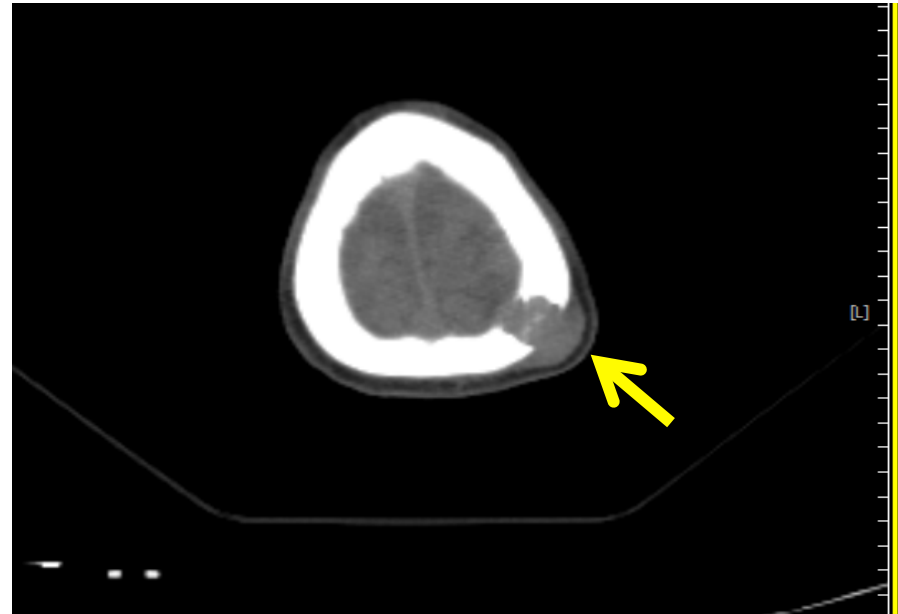


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Cranium

- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7



Sep-2015



Clinical case

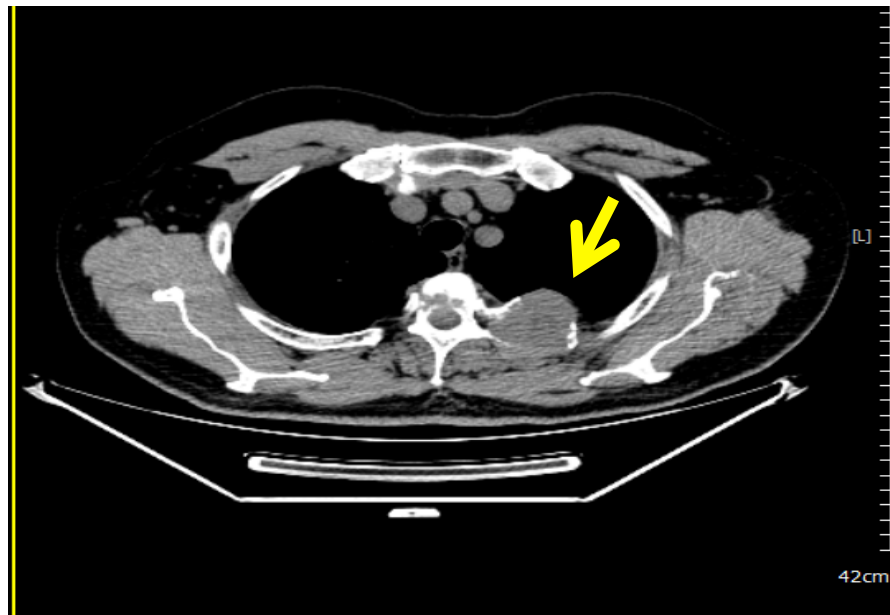


Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

3th left rib

- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7



Sep-2015



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

D7

- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7



Sep-2015



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

D7 requires a focal treatment.

Which kind of therapeutic approach would you suggest:

- **Surgery?**
- **Radiotherapy?**
- **Thermal ablation?**
- **Cementoplasty?**

D7



Sep-2015



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- Marco Boniardi: chirurgia
- Giuseppe Minniti: radioterapia
- Giancarlo Bizzarri: trattamento termoplastico e cementoplastica



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO

Marco Boniardi

SS Chirurgia Endocrina

SC Chirurgia Oncologica e Mininvasiva

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Milano





Roma, 8-11 novembre 2018

APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER



METASTASI OSSEE : quando la chirurgia?

CHIRURGIA a scopo CURATIVO

**possibile quando le lesioni sono singole e ben localizzate
(coste, teca cranica)**

nei giovani associata ad un miglioramento della prognosi



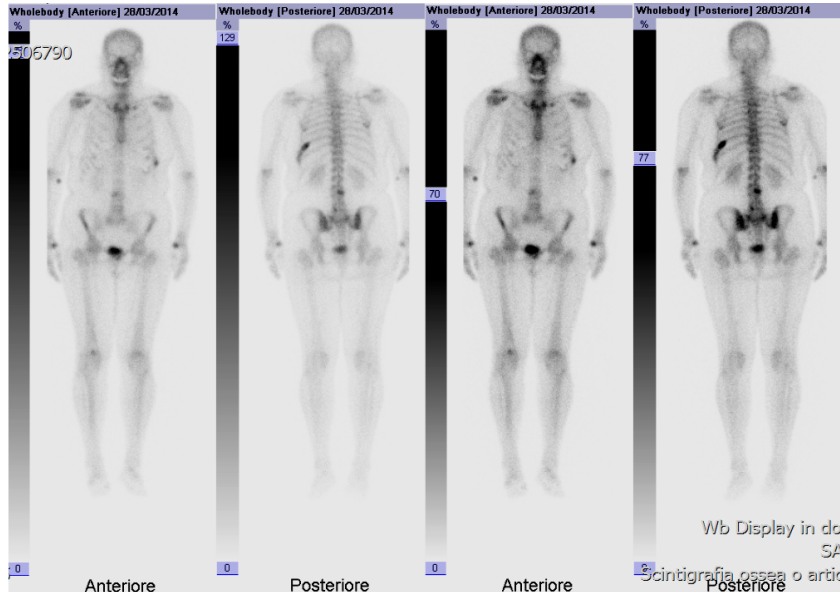
Roma, 8-11 novembre 2018

APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER

METASTASI OSSEE: quando la chirurgia?



Paziente di 65 aa

metastasi VII costa
di sinistra da
carcinoma
follicolare tiroideo



Roma, 8-11 novembre 2018

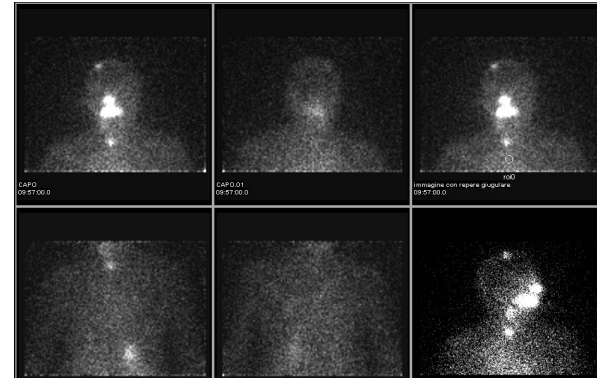
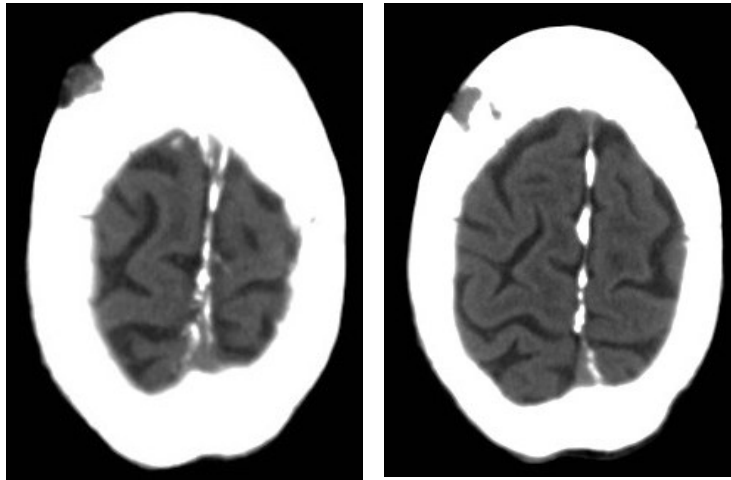
APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER



METASTASI OSSEE: quando la chirurgia?



Paziente di 75 aa

metastasi teca cranica da
carcinoma follicolare tiroideo



Roma, 8-11 novembre 2018

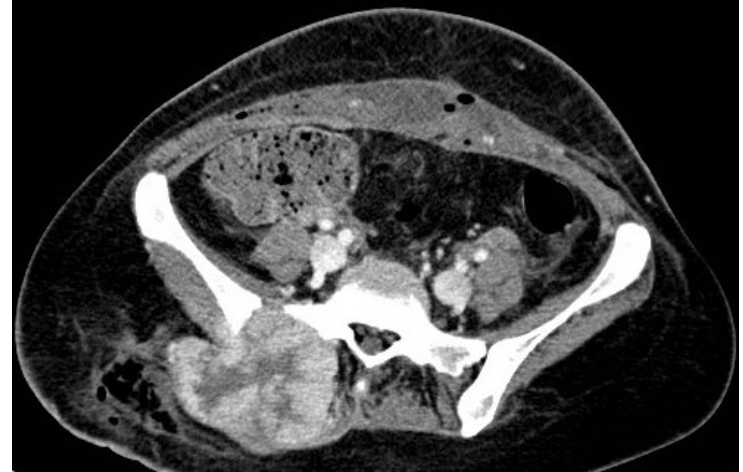
APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER



METASTASI OSSEE: quando la chirurgia?



**Paziente di 44 aa
metastasi emibacino destro da carcinoma follicolare
tiroideo**



Roma, 8-11 novembre 2018

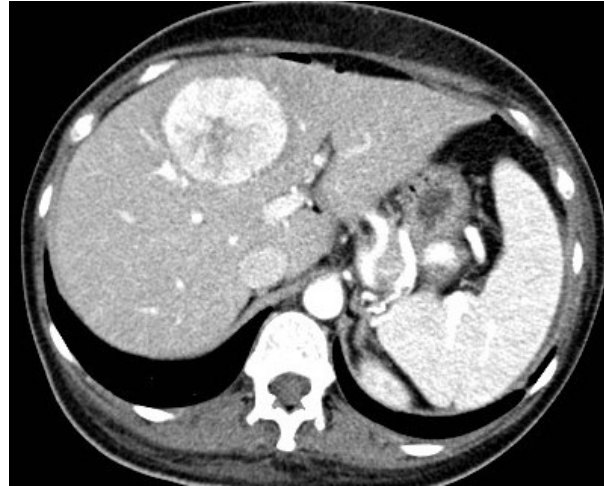
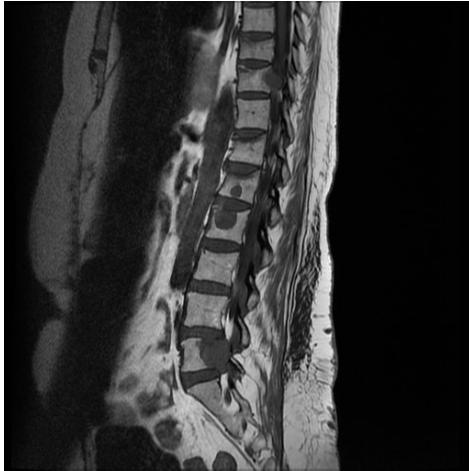
APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER



METASTASI OSSEE: quando la chirurgia?



**Paziente di 44 aa
metastasi emibacino destro
metastasi vertebrali multiple – secondarismo epatico**



Roma, 8-11 novembre 2018

APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER



METASTASI OSSEE: quando la chirurgia?

CHIRURGIA a scopo PALLIATIVO

per stabilizzare le fratture patologiche

per ridurre i sintomi neurologici nelle metastasi vertebrali
con compressione midollare



Roma, 8-11 novembre 2018

APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER



METASTASI OSSEE: quando la chirurgia?

la scelta di una soluzione chirurgica deve prendere in considerazione:

- età
- condizioni generali e presenza di copatologie
- sede, numero ed estensione delle metastasi ossee
- efficacia di trattamenti alternativi
- prognosi della malattia

**vantaggi in termini di
sopravvivenza - palliazione**



**rischi e morbidità
dell'atto chirurgico**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: la radioterapia

GIUSEPPE MINNITI, MD, PHD

University of Pittsburgh Medical Center (UPMC),
Hillman Cancer Center, San Pietro Hospital, Rome,
and IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

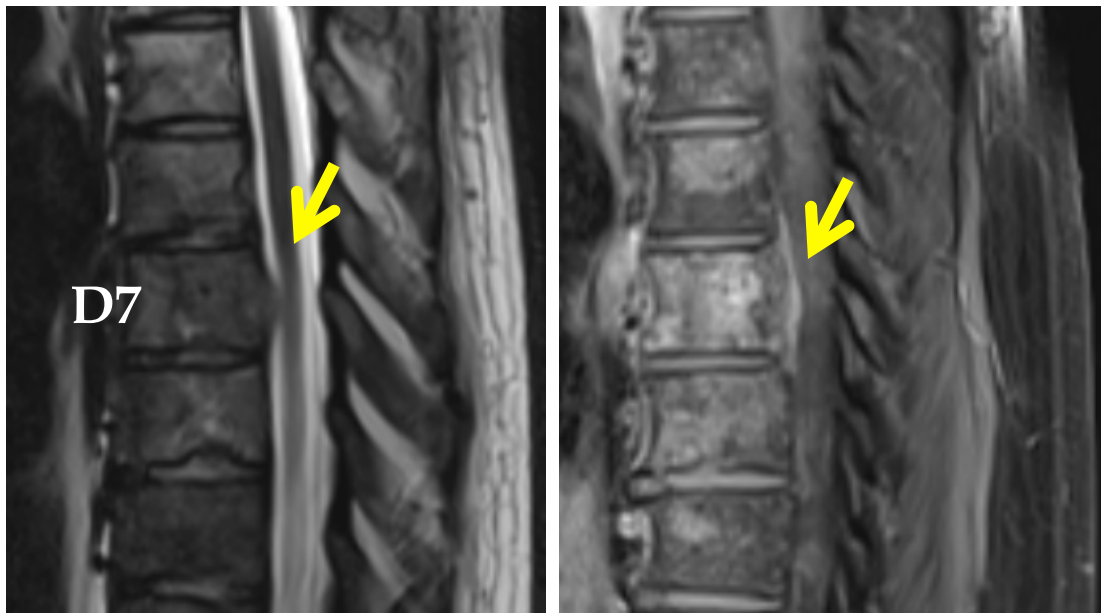
Disclosure: no conflict of interests to declare



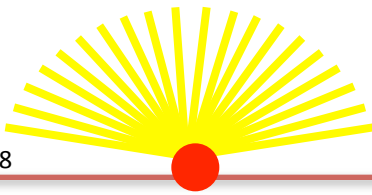
Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

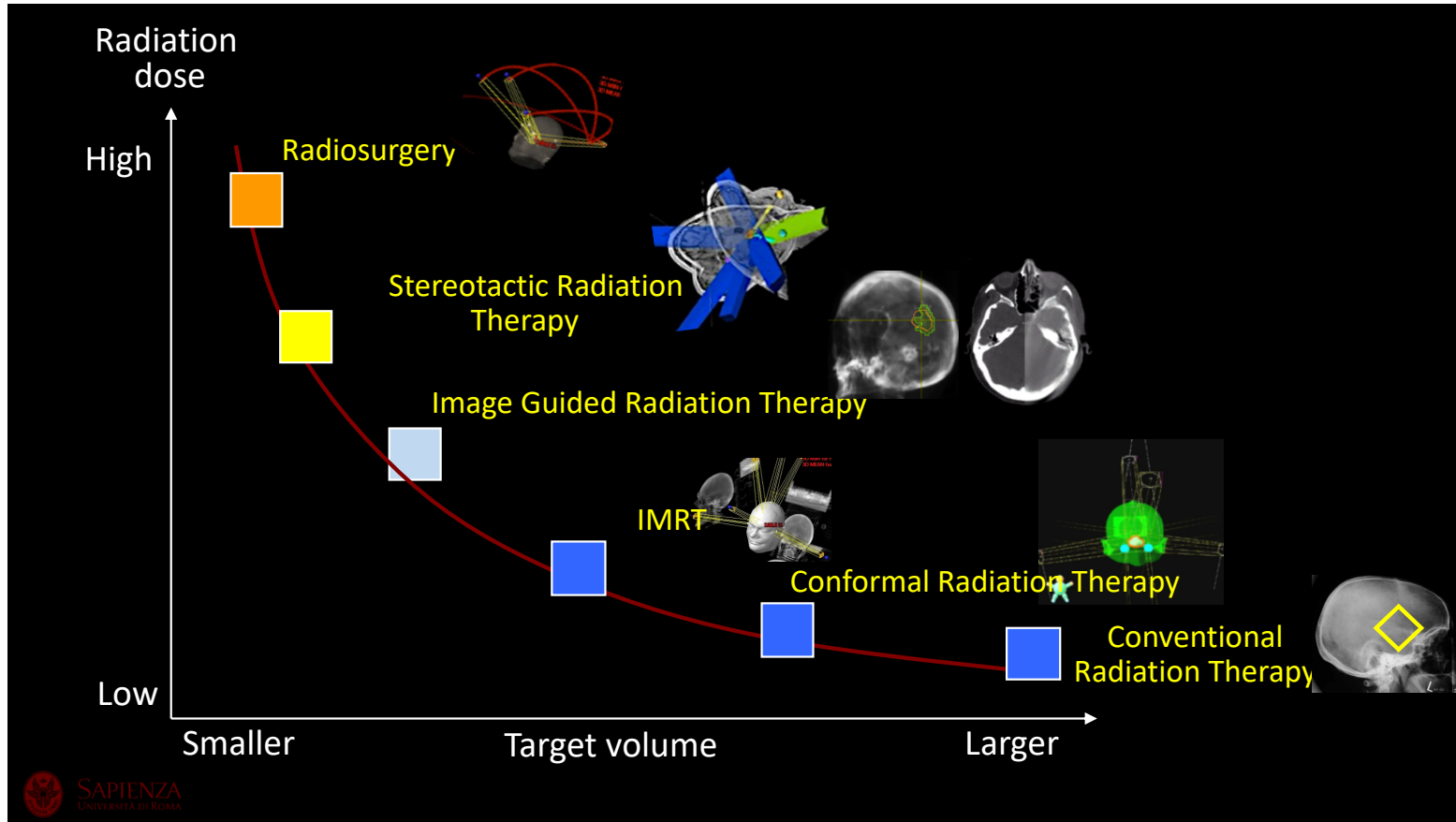


- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

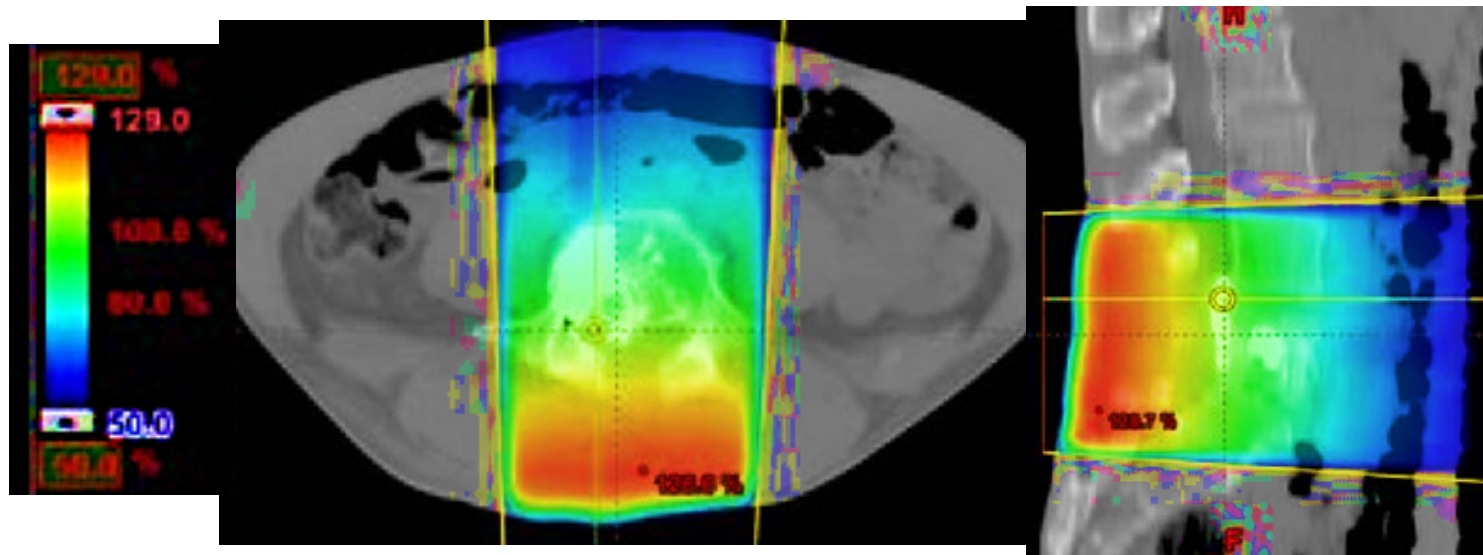




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Conformal RT for spinal metastases

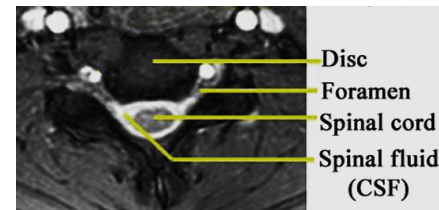
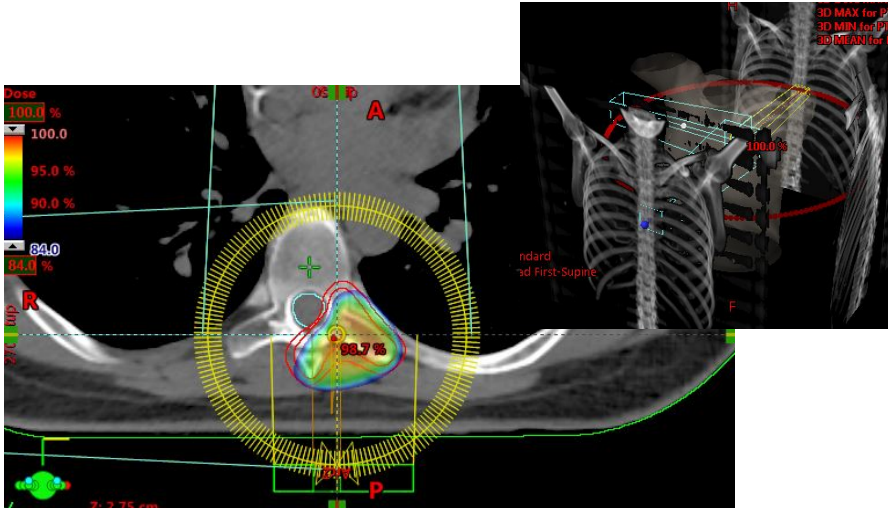
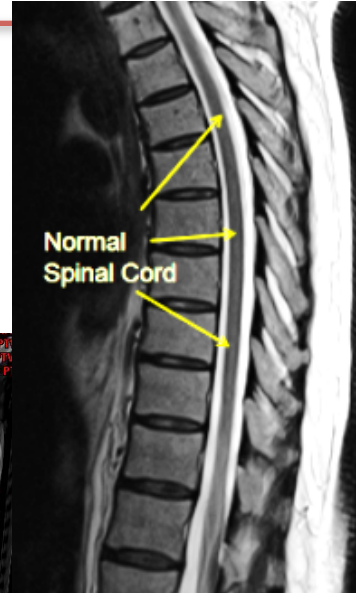
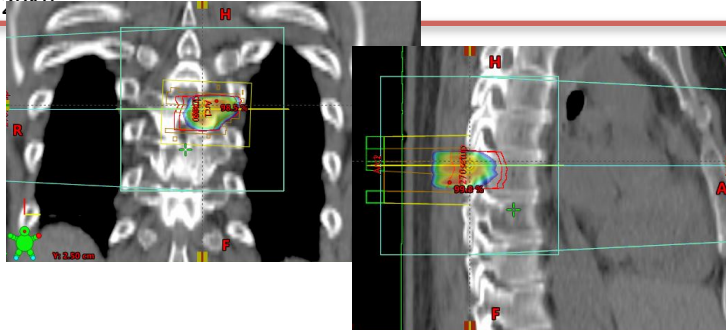


Metastatic Spine Disease from Thyroid Cancer



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2019



SRS for spinal metastases



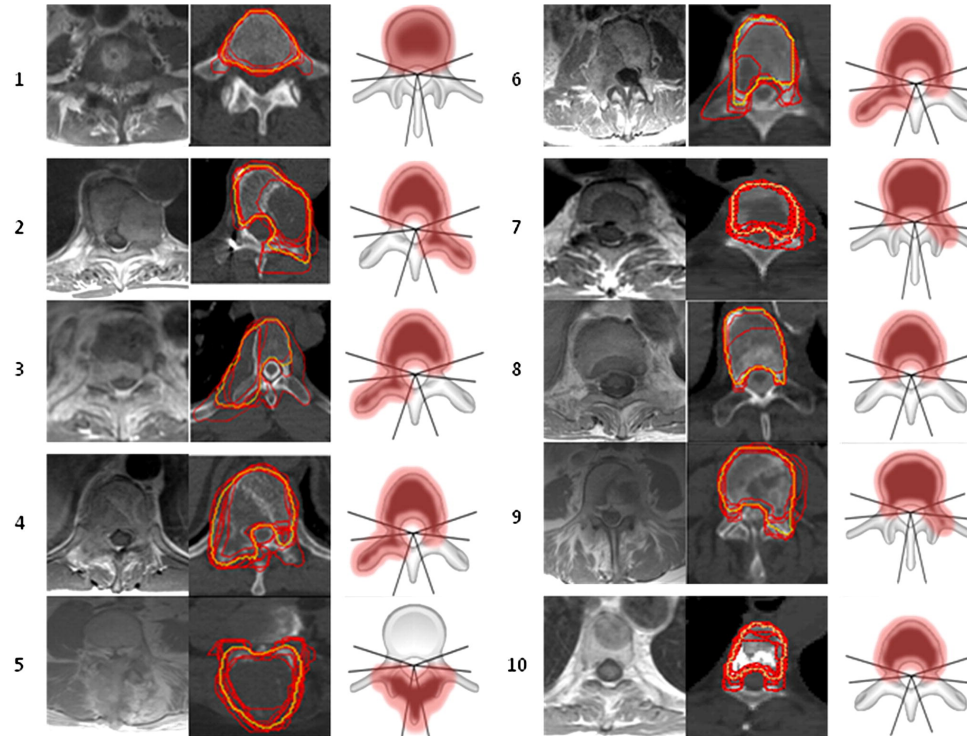
International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines for Target Volume Definition in Spinal Stereotactic Radiosurgery



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Brett W. Cox, MD, Daniel E. Spratt, MD, Michael Lovelock, PhD, Mark H. Bilsky, MD, Eric Lis, MD, Samuel Ryu, MD, Jason Sheehan, MD, Peter C. Gerszten, MD, MPH, Eric Chang, MD, Iris Gibbs, MD, Scott Soltys, MD, Arjun Sahgal, MD, Joe Deasy, PhD, John Flickinger, MD, Mubina Quader, PhD, Stefan Mindea, MD, Yoshiya Yamada, MD



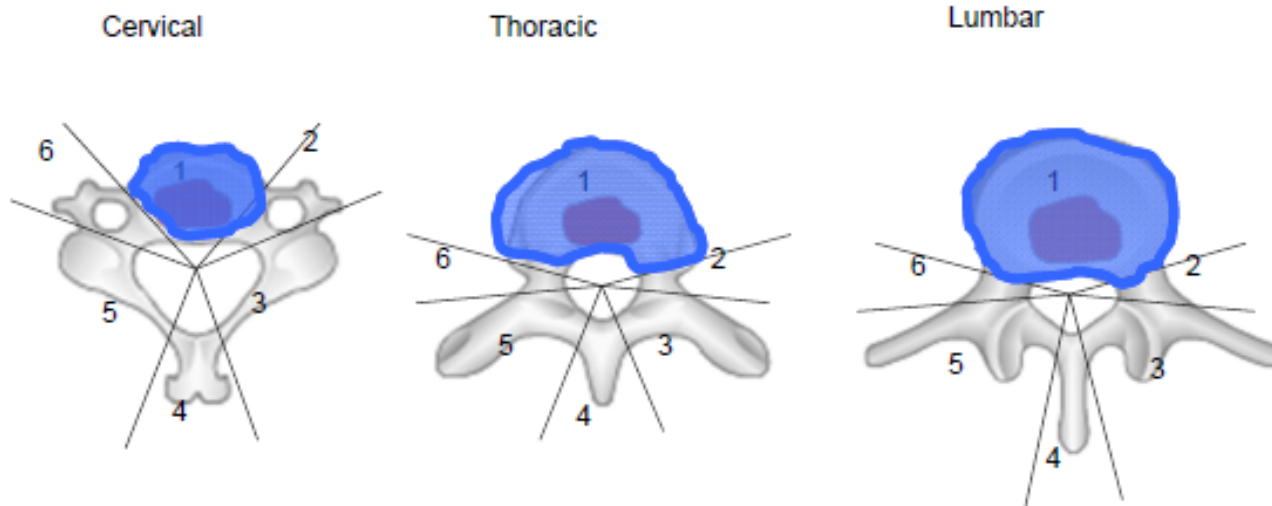


Roma, 8-11 novembre 2018

➤ *Contours: spine (for SRS)*



ITALIAN CHAPTER



Vertebral Body Only

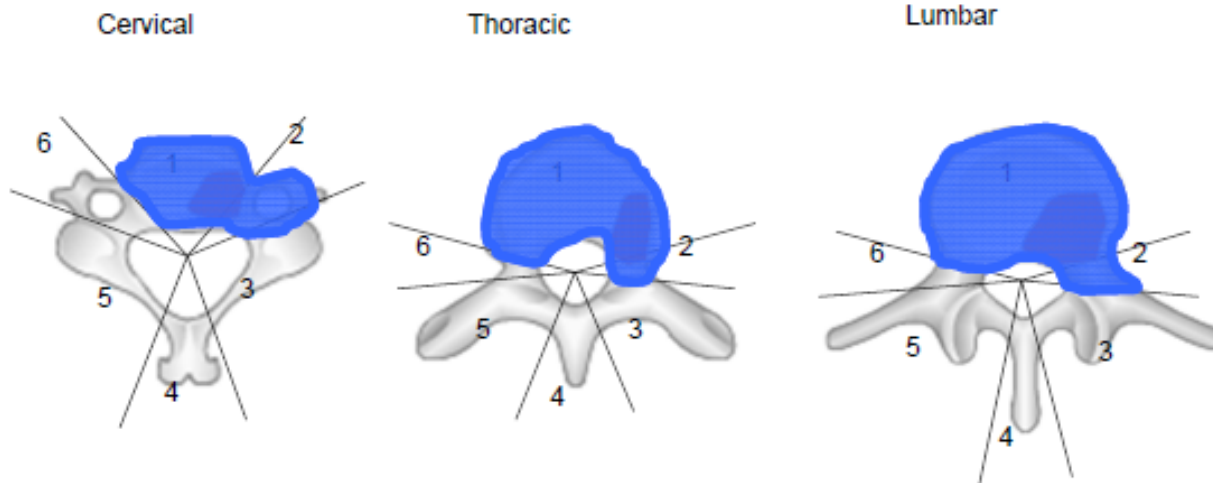


Roma, 8-11 novembre 2018

➤ *Contours: spine (for SRS)*



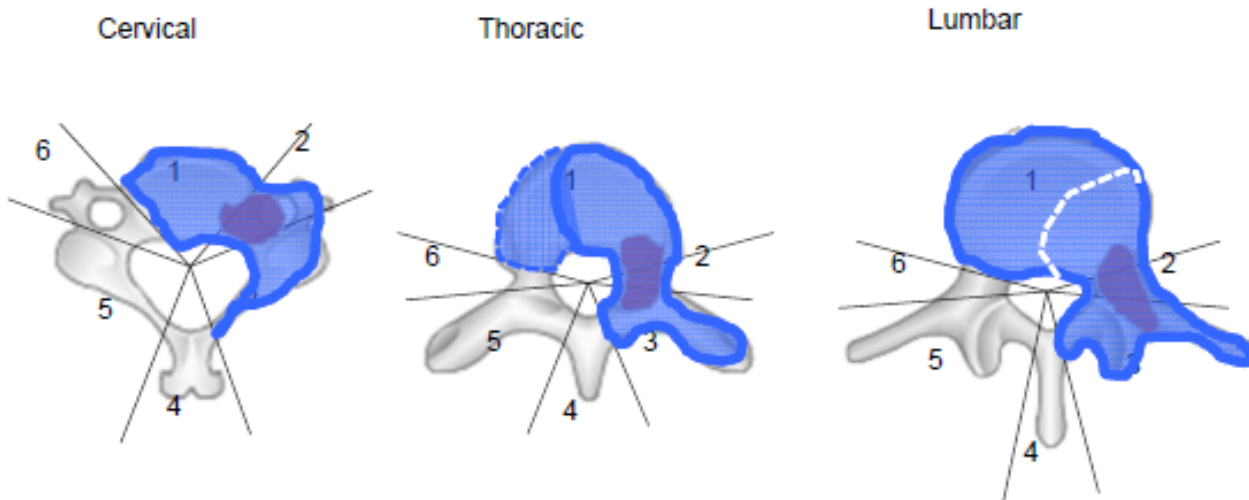
ITALIAN CHAPTER



Lateralized Vertebral Body



➤ *Contours: spine (for SRS)*



Unilateral Pedicle

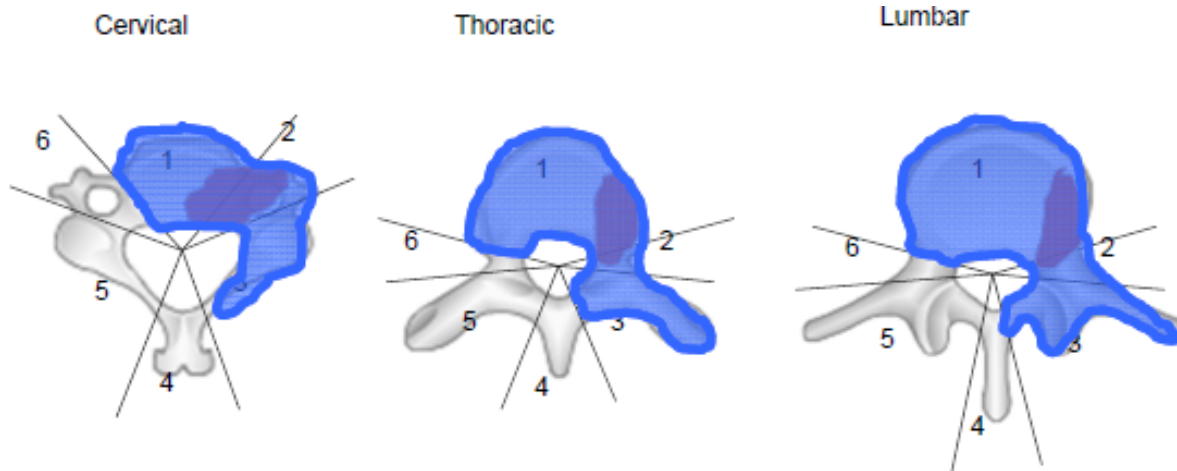


Roma, 8-11 novembre 2018

➤ *Contours: spine (for SRS)*



ITALIAN CHAPTER



Vertebral Body + Unilateral Pedicle



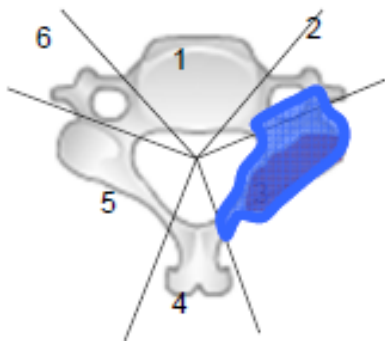
Roma, 8-11 novembre 2018

➤ *Contours: spine (for SRS)*

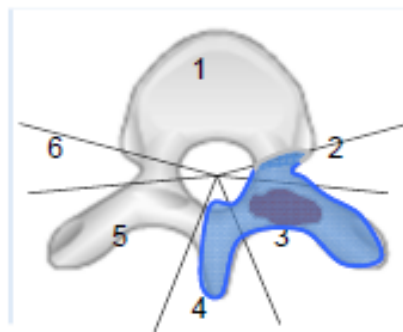


ITALIAN CHAPTER

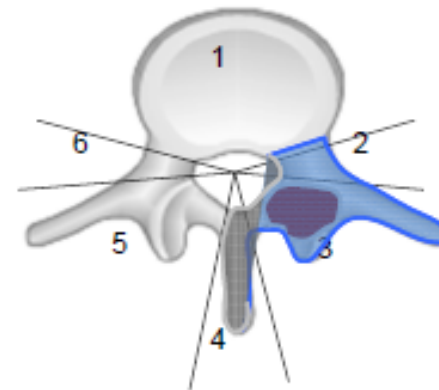
Cervical



Thoracic



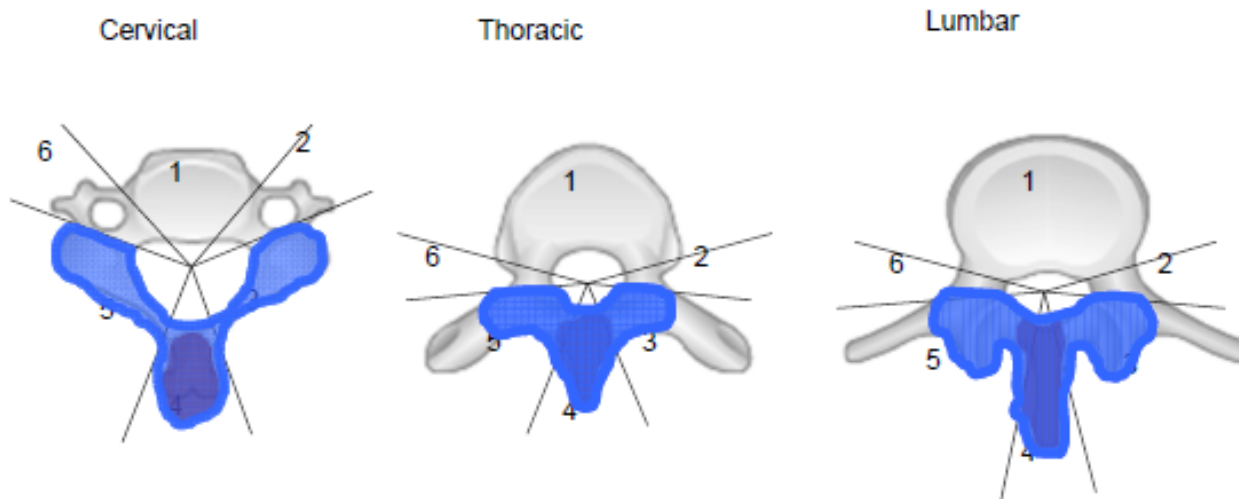
Lumbar



Unilateral Lamina



➤ *Contours: spine (for SRS)*



Spinous Process Involvement

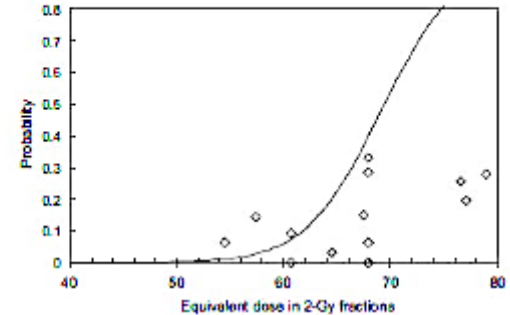


QUANTEC

- **Q**uantitative **A**nalysis of **N**ormal **T**issue **E**ffects in the **C**linic

Spinal Cord: myelopathy

- Full cord cross-section
- Reirradiation: 25% of dose "forgotten" at 6 mos
- Cervical cord more sensitive than thoracic cord?



Radiation Technique	Dose	Myelopathy Risk
Standard Fractionation	50 Gy	0.2%
Standard Fractionation	60 Gy	6%
Standard Fractionation	69 Gy	50%
SBRT (single fx)	13 Gy	1%
SBRT (3 fx)	20 Gy	1%

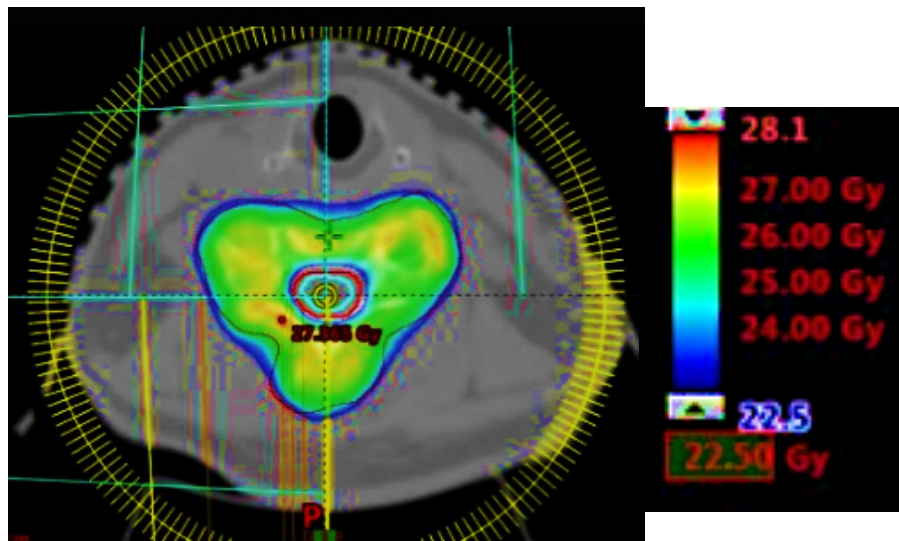
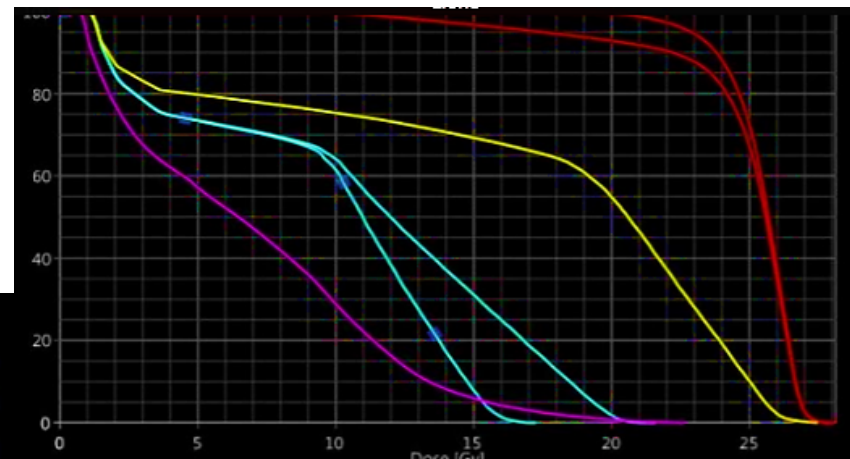
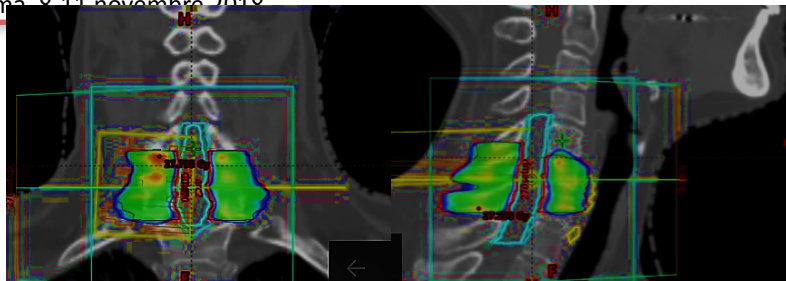


IMRT for spinal metastases



ITALIAN CHAPTER

Roma 8-11 novembre 2019



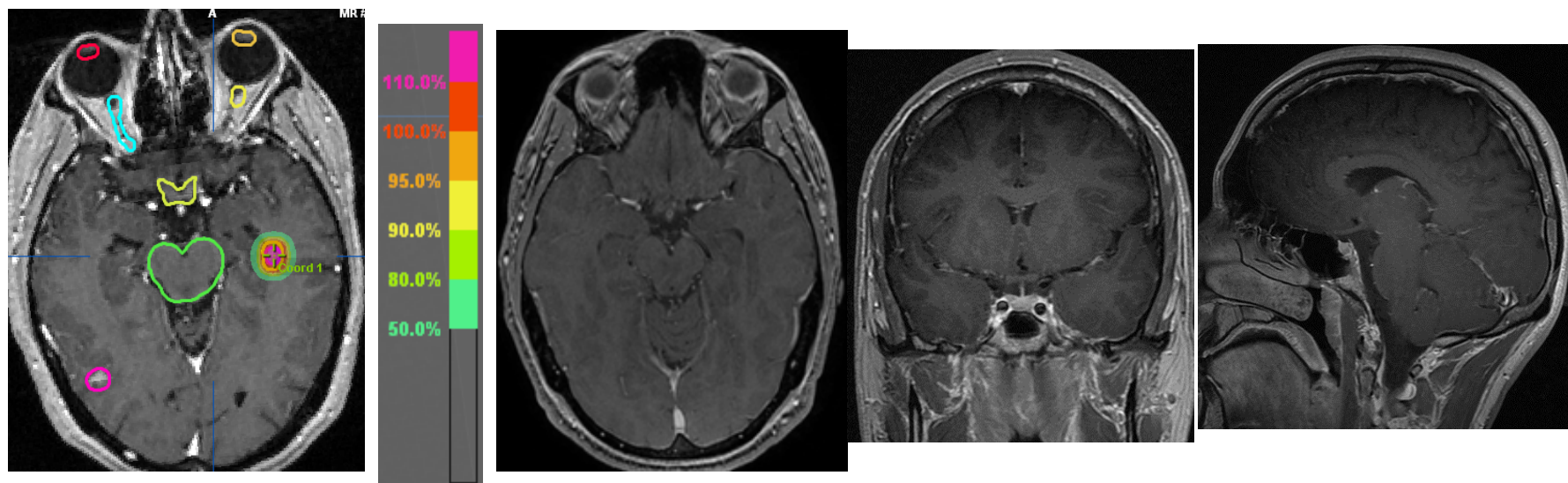


Roma, 8-11 novembre 2018

Treatment planning in a patient with thyroid cancer treated with SRS



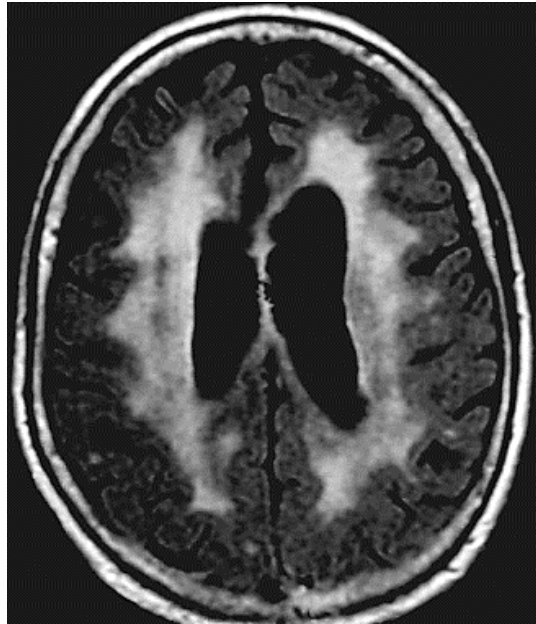
ITALIAN CHAPTER



12-month post- SRS MRI



✓ *Whole Brain Radiation Therapy*



Late toxicity

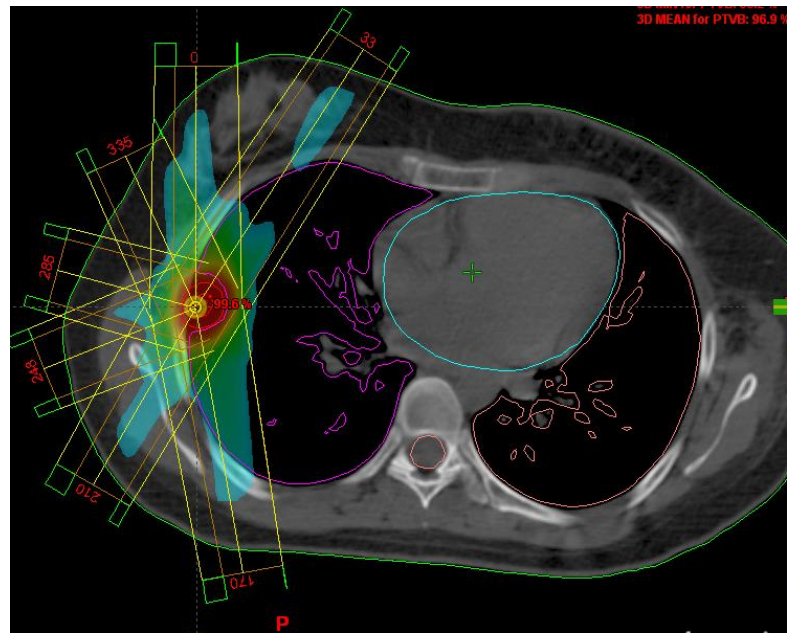
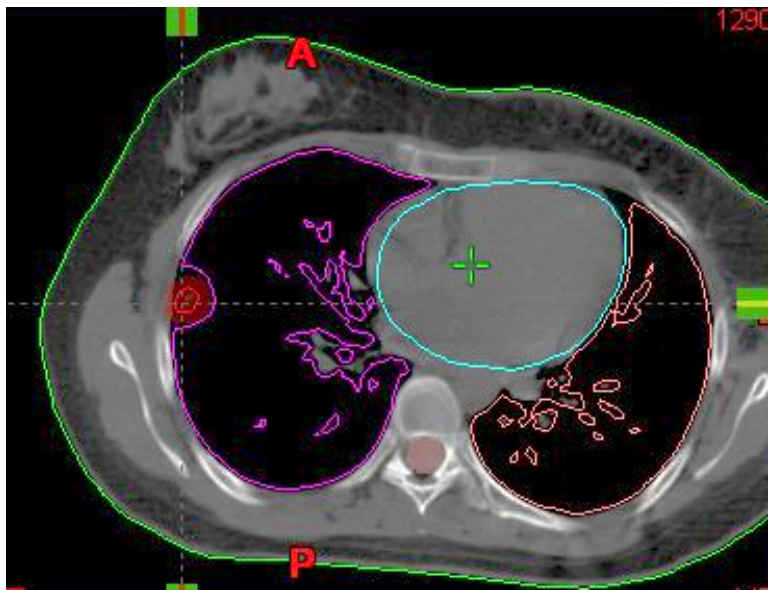
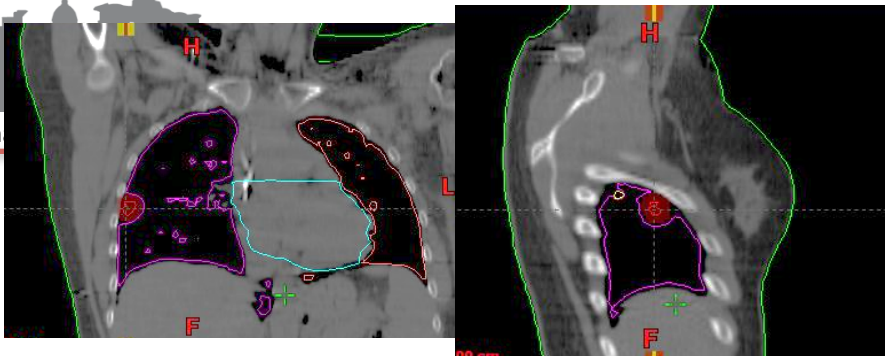
Radiation necrosis

Normal pressure

*hydrocephalus, causing
cognitive, gait and bladder
dysfunction*

Neuroendocrine dysfunction

Cerebrovascular disease



Metastases from Thyroid Cancer



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

grazie per l'attenzione



NEURO+MED
I.R.C.C.S.  **ISTITUTO
NEUROLOGICO
MEDITERRANEO**

UPMC San Pietro FBF
ADVANCED RADIOTHERAPY CENTER
CENTRO DI RADIOTERAPIA AD ALTA SPECIALIZZAZIONE



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- Marco Boniardi: chirurgia
- Giuseppe Minniti: radioterapia
- **Giancarlo Bizzarri: trattamento termoablativo e cementoplastica**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario

Le Terapie Locoregionali

Giancarlo Bizzarri

Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica
Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale



Introduction

the role of radiologists



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- The treatment has to be tailored to the goal (i.e.: reduction of tumor bulk and pain, hormonal palliation, conversion to resectable status) and to take account of the extension and distribution of disease



Introduction

Radiological Interventional Approach



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Minimally invasive metastases directed therapies can be classified in two groups:

- Percutaneous local ablation therapies
- Percutaneous transcatheter treatments



Ablation Therapies

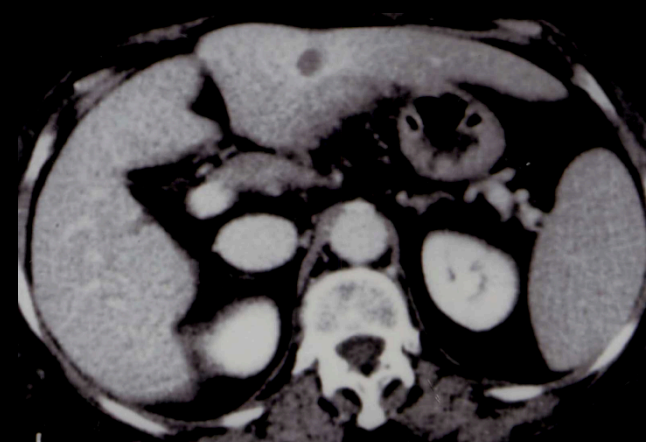
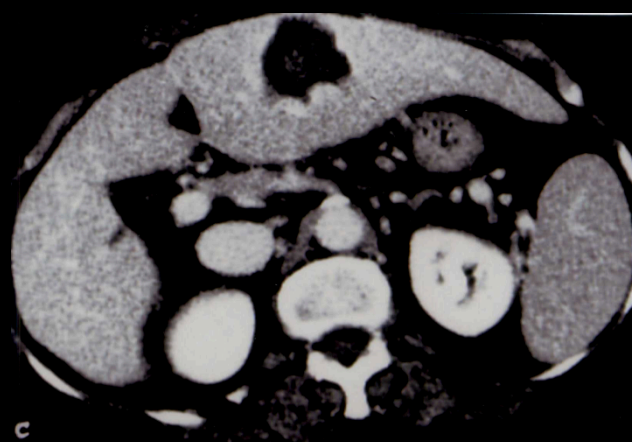
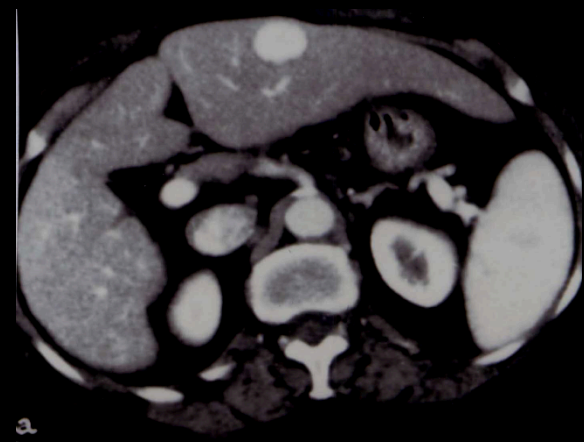


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Experiences demonstrated that percutaneous ablation therapies are effective and potentially curative

TIME



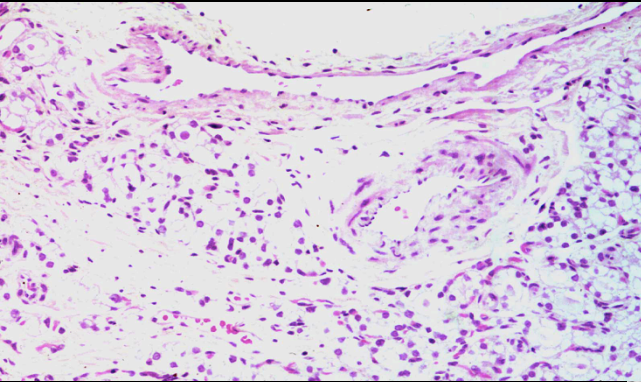


Massive liver metastasis

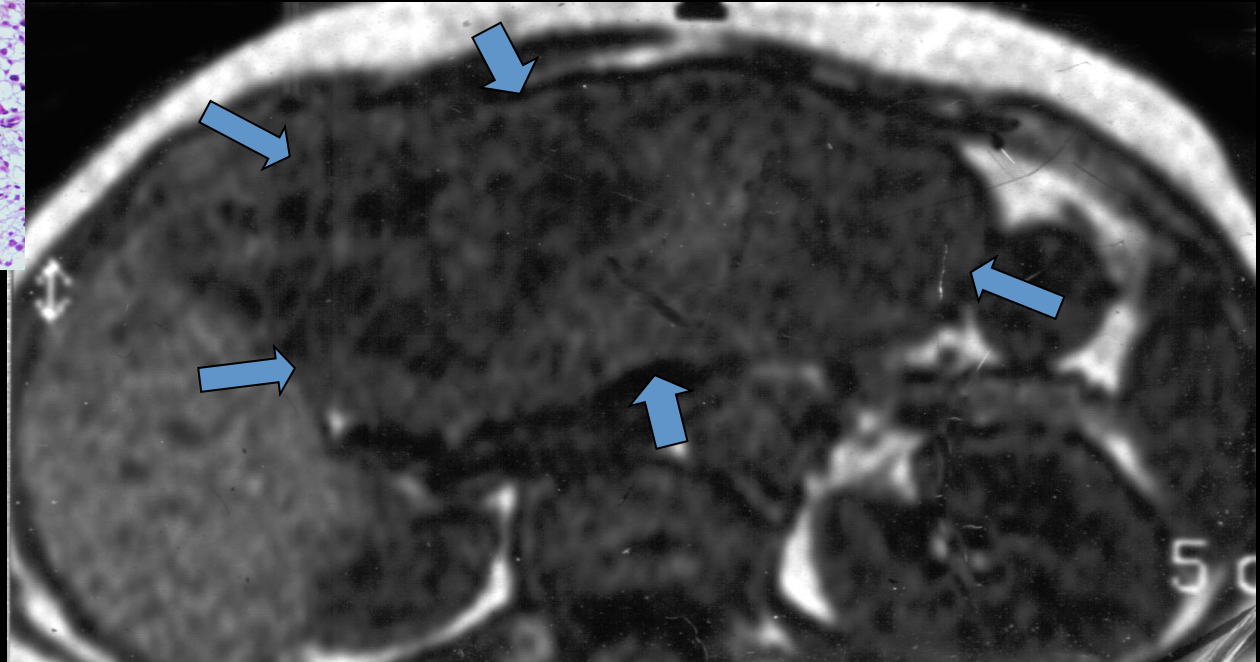


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Percutaneous liver biopsy:
metastasis from well
differentiated follicular carcinoma



MR T1-weighted transverse image of the abdomen

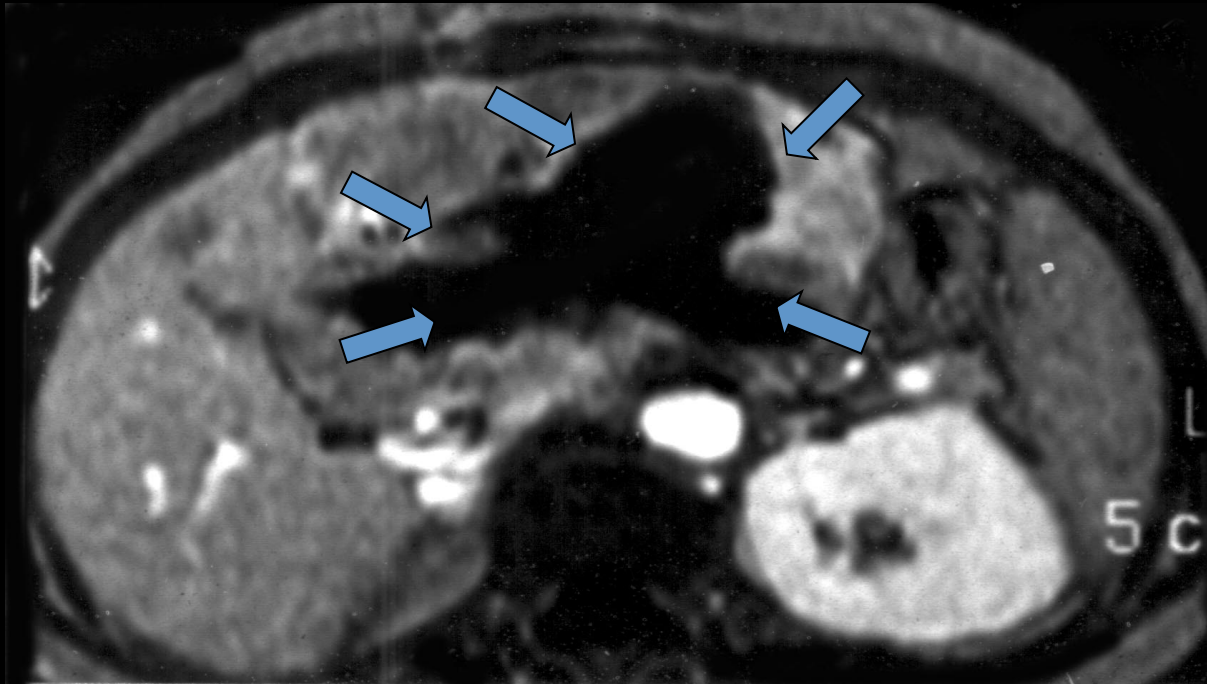


Massive liver metastasis



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



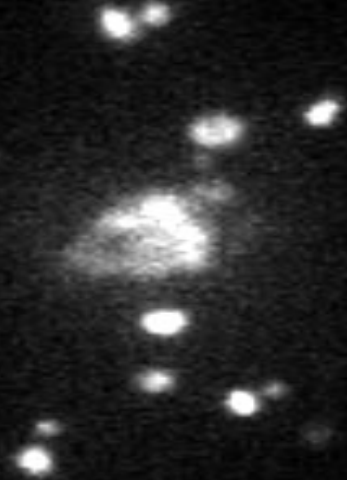
**MRI T1-weighted transverse image of the upper abdomen after ILTA
improvement of hormonal levels and general conditions**



Baseline ^{123}I whole body scan



^{123}I whole body scan after PLA





Laterocervical nodal metastasis

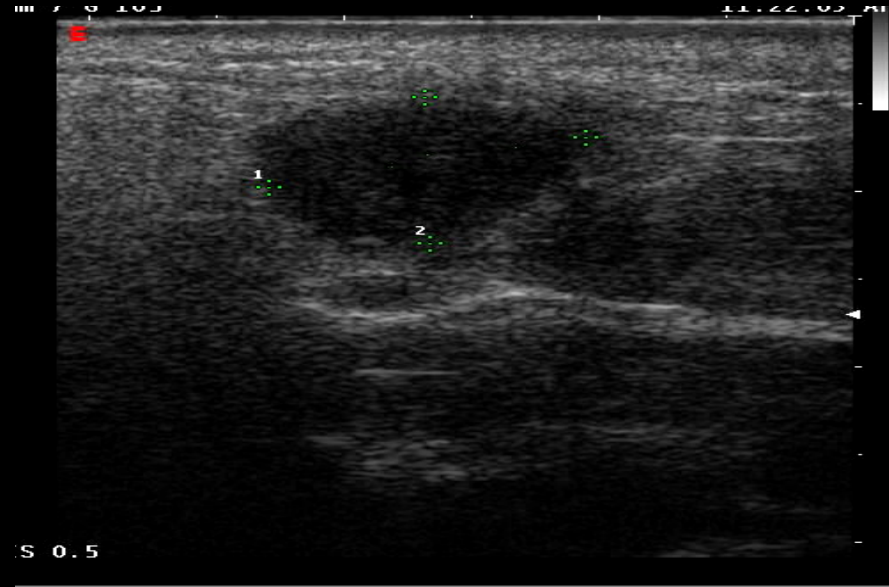
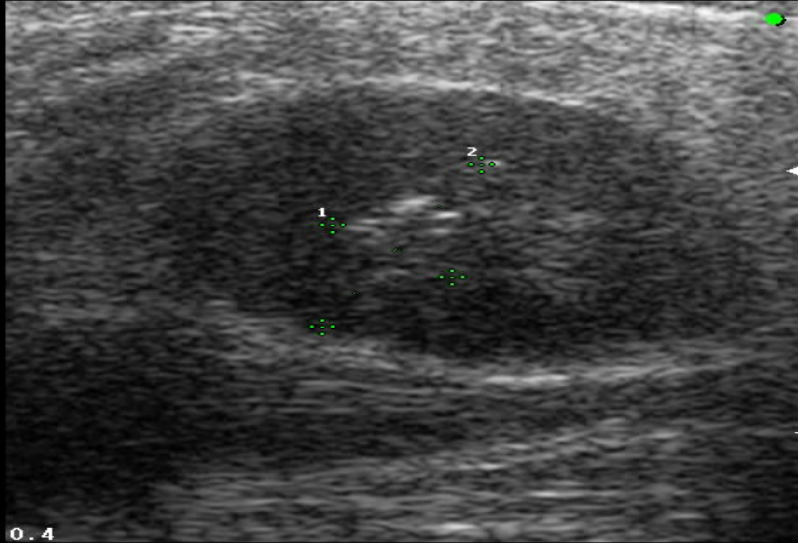


ITALIAN CHAPTER

Roma 8-11 novembre 2018

12:00:06

before LTA treatment



3 months after LTA treatment





Local Ablation Therapies of Liver Lesions: drawbacks



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Local efficacy similar to surgical resection
- Lesions detectable on one imaging modality
- Not indicated for large and multiple lesions when curative ablation is required

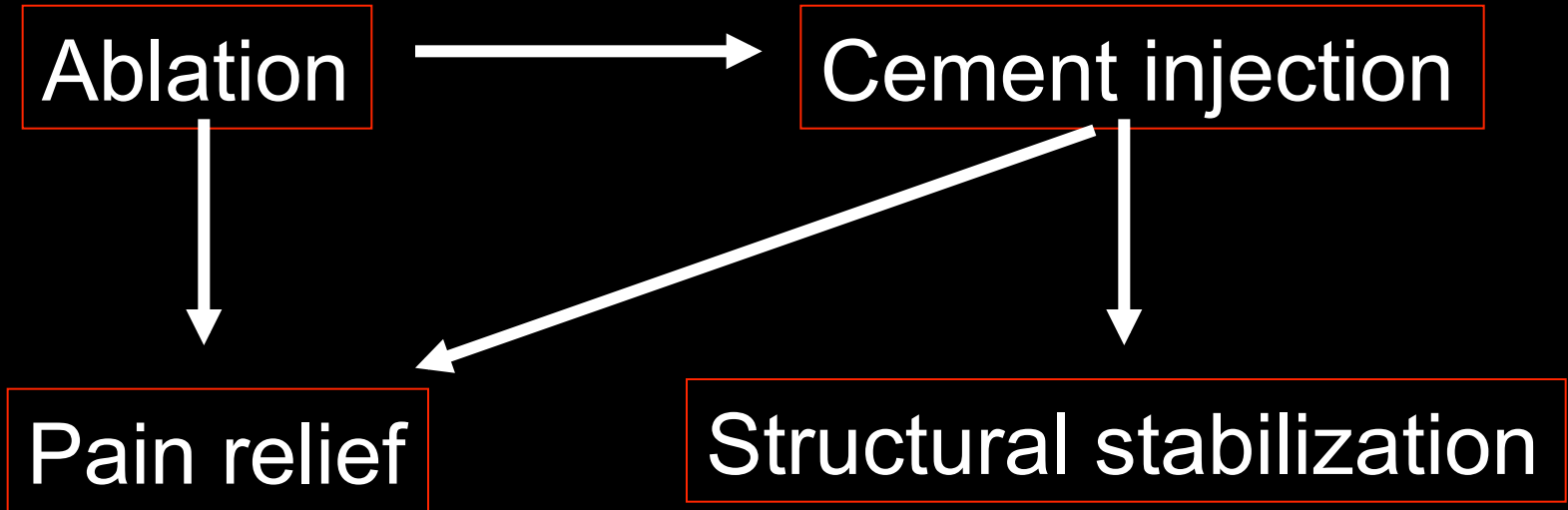


Roma, 8-11 novembre 2018

Ablation Therapies: bone mets



ITALIAN CHAPTER



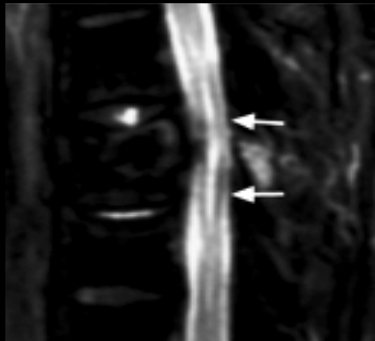
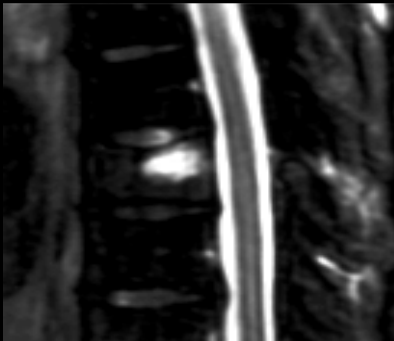
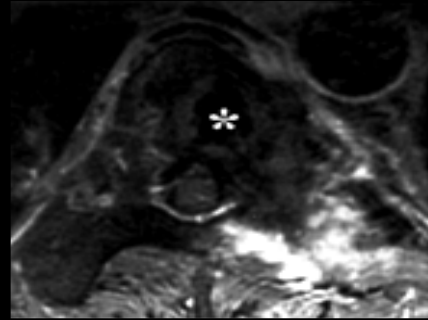
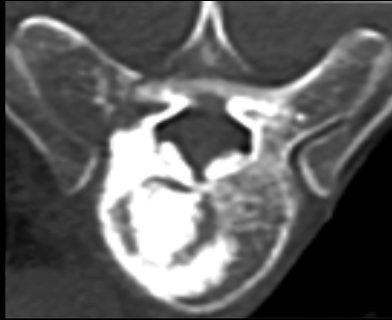


Ablation Therapies: bone mets



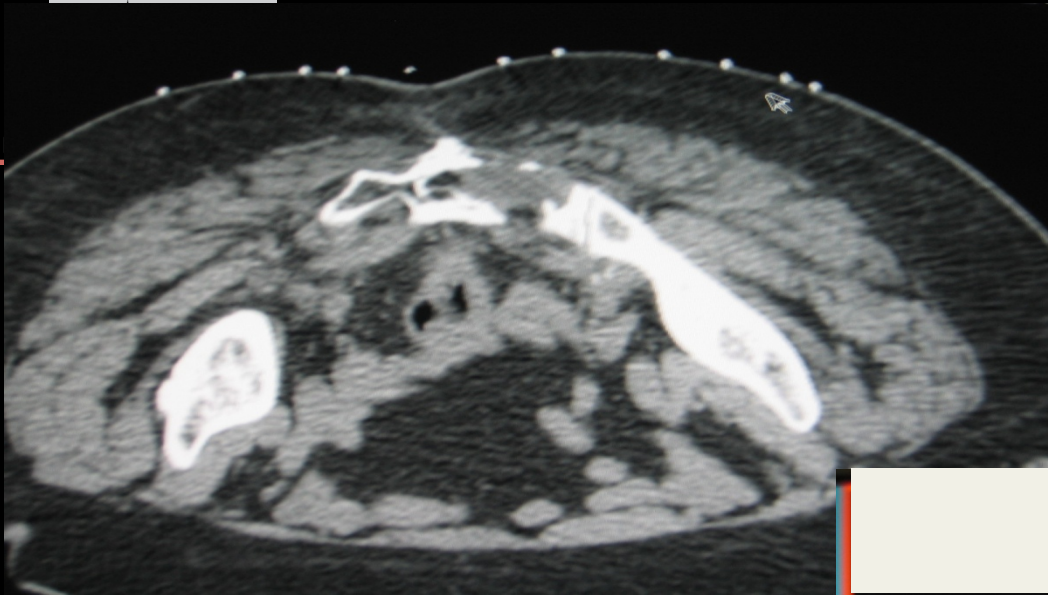
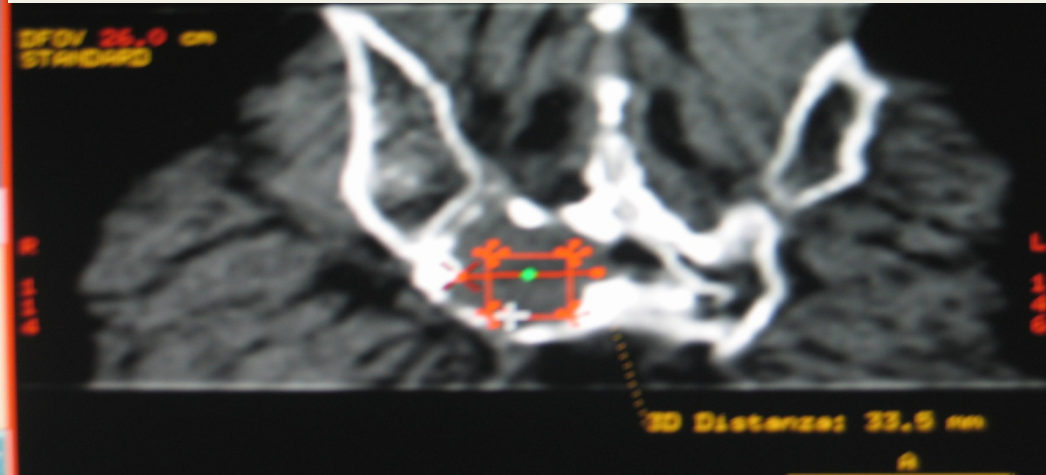
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



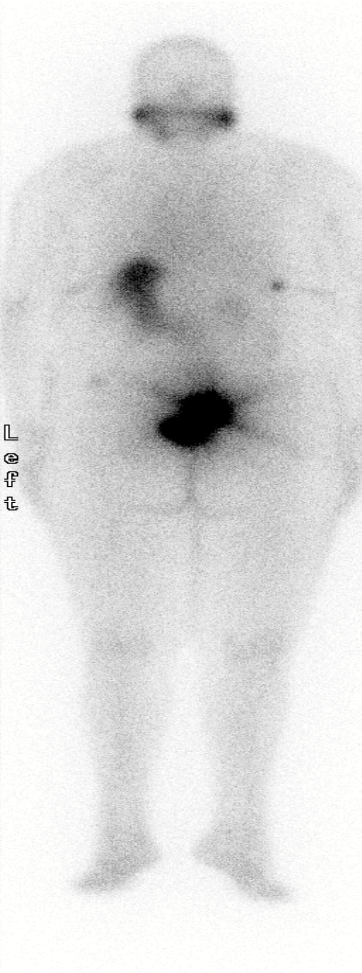
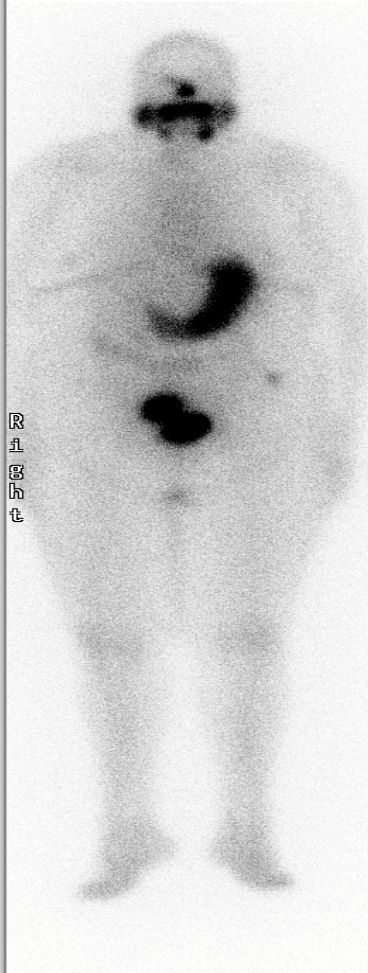
**Follicular thyroid carcinoma.
Local control of the disease.
Bone metastasis with a
dominant pelvic lesion.**

Continuous severe pain
that was not relieved by
external RT. Increasing use
of opioids (oxycodone, 60
mg/day)



Ant

Post

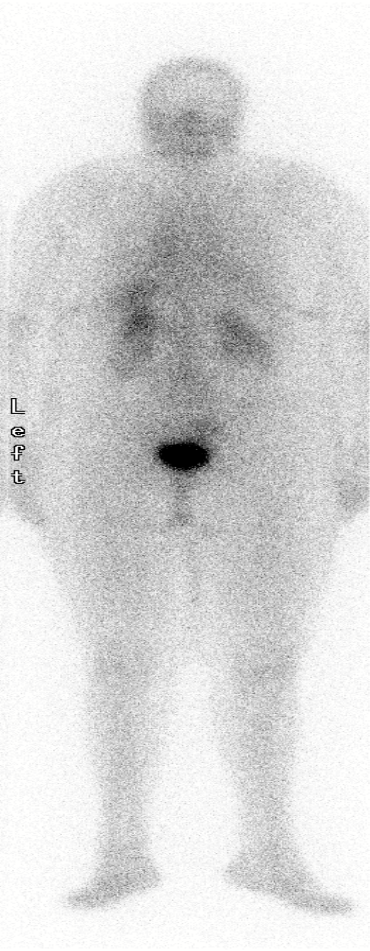


R
RIGHT

LEFT

Ant

Post



RIGHT

LEFT

Se
Bi
Fe
Ac
Wh
In
H/
He
St
He
Ac
1
Co
Ma
Vi
Fi
Im
Ac
Vi
Or
Sl
Le
U
Os



Ablation therapies: chest and lung mets



ITALIAN CHAPTER


Roma, 8-11 novembre 2018



Vascular Liver Directed Therapies



Vascular Therapies



Hepatic artery ligation
Intraarterial bland embolization
Transcatheter Arterial Chemo Embolization
Selective Internal Radiation Therapy
Drugs-Eluting-beads



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7
- **D7 Radiotherapy**
(30 Gy, 10 fractions)

Sep-2015

Nov-2015



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Dorsal pain (VAS 7), paresthesias of the lower limbs
- Tg >10,000 ng/ml on LT4 (negative TgAb)
- RECIST assessment at total body CT scan: stable disease at all sites except D7
- **D7 Radiotherapy** (30 Gy, 10 fractions)
- Relief of the dorsal pain (VAS 2), disappearance of paresthesias
- Left pelvis pain (VAS 8), increase in volume of the cranial lump
- Re-staging

Sep-2015

Nov-2015

Mar-2016



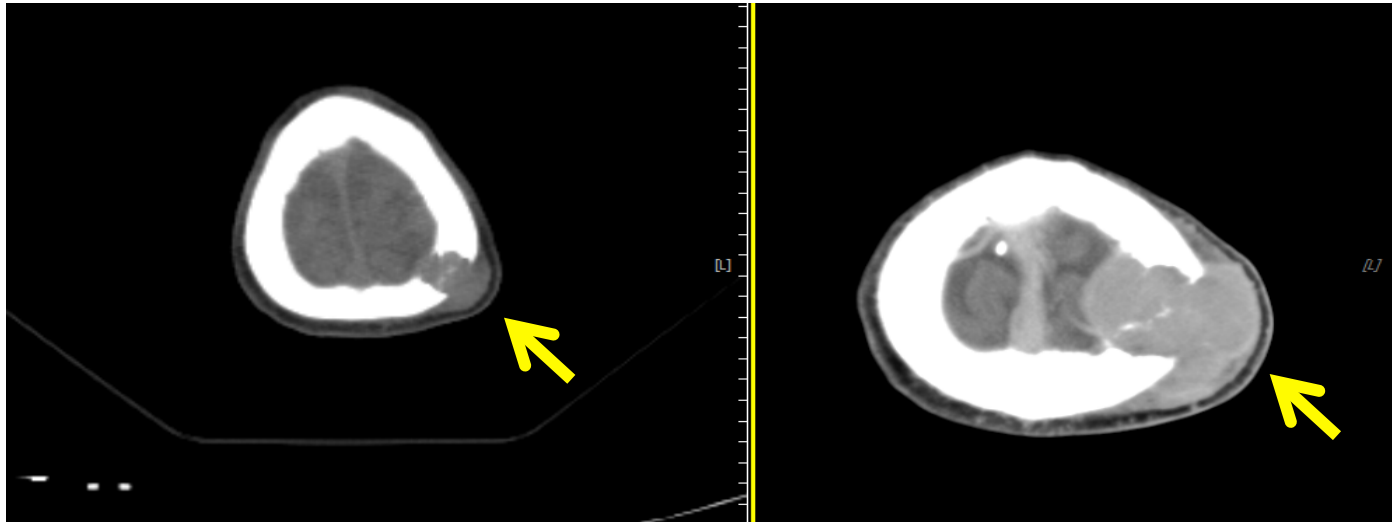
Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Disease progression



Sep-2015

Mar-2016



Roma, 8-11 novembre 2018

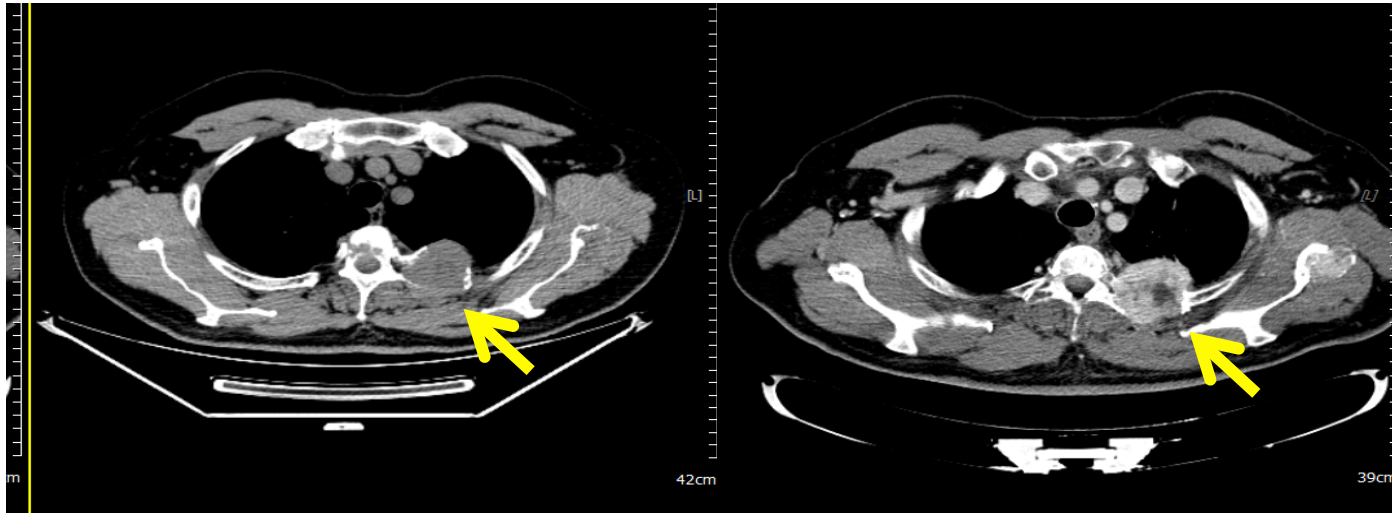
Clinical case



ITALIAN CHAPTER



Disease progression



Sep-2015

Mar-2016



Roma, 8-11 novembre 2018

Clinical case



ITALIAN CHAPTER



*New lesion
of the right ischium*



Sep-2015

Mar-2016



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

RECIST evaluation: +86.2% (AND new lesions)

Tumor doubling time: 2.3 months

Doubling Time	
DT (day)	68
DT (month)	2,3
DT (year)	0,19

Sep-2015

Mar-2016



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

To summarize

- ECOG 0 *
- Multiple, symptomatic, large bone lesions
- Multiple small lung lesions
- Rapid, significant disease progression

How would you treat this patient?

Is there a role for antiresorptive bone-active drugs?

** Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction*



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- Agnese Barnabei: quando è indicata la terapia medica e quale terapia medica
- Alessandro Piovesan: come valutare la risposta e durata del trattamento con TKI e terapia antiassorbitiva delle metastasi



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Quando è indicata la terapia medica e quale terapia medica

Agnese Barnabei

**UOSD Endocrinologia
Istituto Nazionale Tumori Regina Elena**





Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: nessuno.




Roma, 8-11 novembre 2018

RAI resistant disease



ITALIAN CHAPTER



- ✓ Measureable metastatic lesions;
 - ✓ not able to take up ^{131}I
 - ✓ not able to take up radioiodine, even with lesions still able to take up iodine.
 - ✓ that, despite their iodine avidity, are growing (RECIST criteria) after ^{131}I treatment
 - ✓ new lesion 
- ✓ Mean cumulative activity of ^{131}I > 22 GBq (600 mCi)





Roma, 8-11 novembre 2018

Systemic therapy



ITALIAN CHAPTER



Società Italiana Unitaria di EndocrinoChirurgia



Multikinase inhibitors approved by FDA, EMA, AIFA:

sorafenib and lenvatinib

the first line systemic therapy for advanced, RAI refractory and progressive DTC.



Roma, 8-11 novembre 2018

Sorafenib and Lenvatinib Phase 3 pivotal trials



ITALIAN CHAPTER

417 patients

- Locally advanced or metastatic RAI-refractory DTC
- Progression (RECIST) within the previous 14 months
- No prior chemotherapy, targeted therapy or thalidomide

**Patients with DTC
(N = 392)**

- IRR evidence of progression within previous 13 months
- ¹³¹I-refractory disease
- Measurable disease
- Up to 1 prior VEGF- or VEGFR-targeted therapy

D
E
C
I
S
I
O
N

Sorafenib
400 mg orally
twice daily (=207)

Placebo
Orally twice daily (=210)

Lenvatinib (n = 261)
24 mg daily PO

Placebo (n = 131)
24 mg daily PO

10.5
vs
5.8

Primary
endpoint
PFS

18.3
vs
3.6

OS

is uncertain from the crossover adjustment and anticancer treatment after progression



Roma, 8-11 novembre 2018

Lenvatinib vs Sorafenib



ITALIAN CHAPTER

Lenvatinib



- 24 mg once daily:
10 mg 2 cps + 4 mg 1 cps
- higher response rate
- delay progression for longer
- improvement in symptoms
- increase OS, but it is uncertain by how long
- reimbursed (fascia H)
- first or second line of treatment

Sorafenib



- 400 mg (2×200 mg tablets) twice daily
- delay progression
- improvement in symptoms
- increase OS, but it is uncertain by how long
- It is not reimbursed (fascia C)
- only first line of treatment



Roma, 8-11 novembre 2018

Patterns growth observed in clinical practice in patients with metastatic disease



ITALIAN CHAPTER



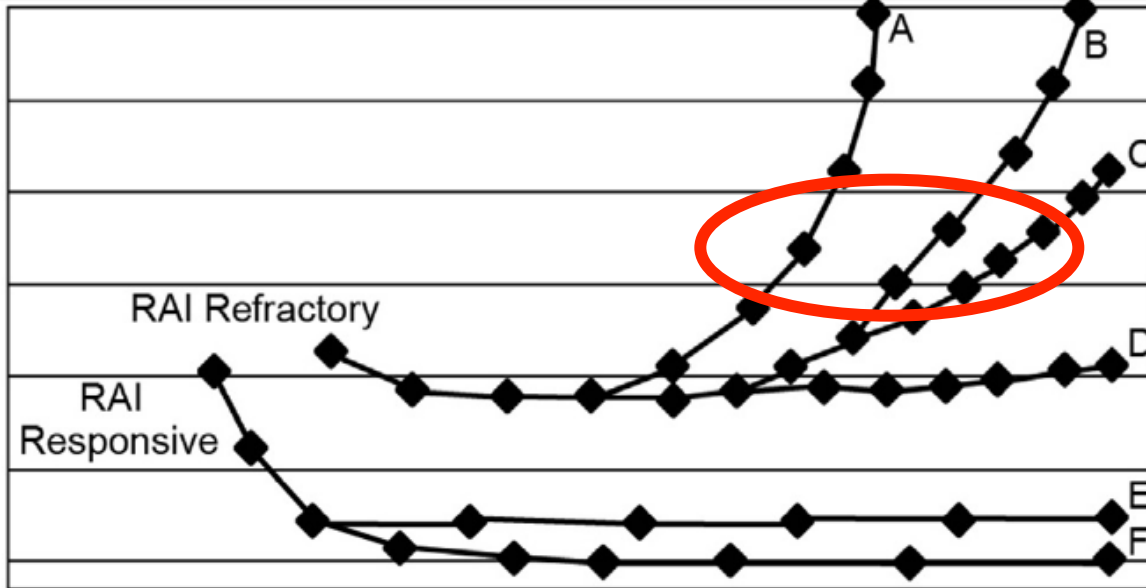
A = aggressive rapidly progressive disease

B = progressive disease rapidly increasing large tumor burden

C = progressive disease increasing tumor burden

D = Slow progression minimal tumor burden

E+F = stable disease or remission



Time From Diagnosis

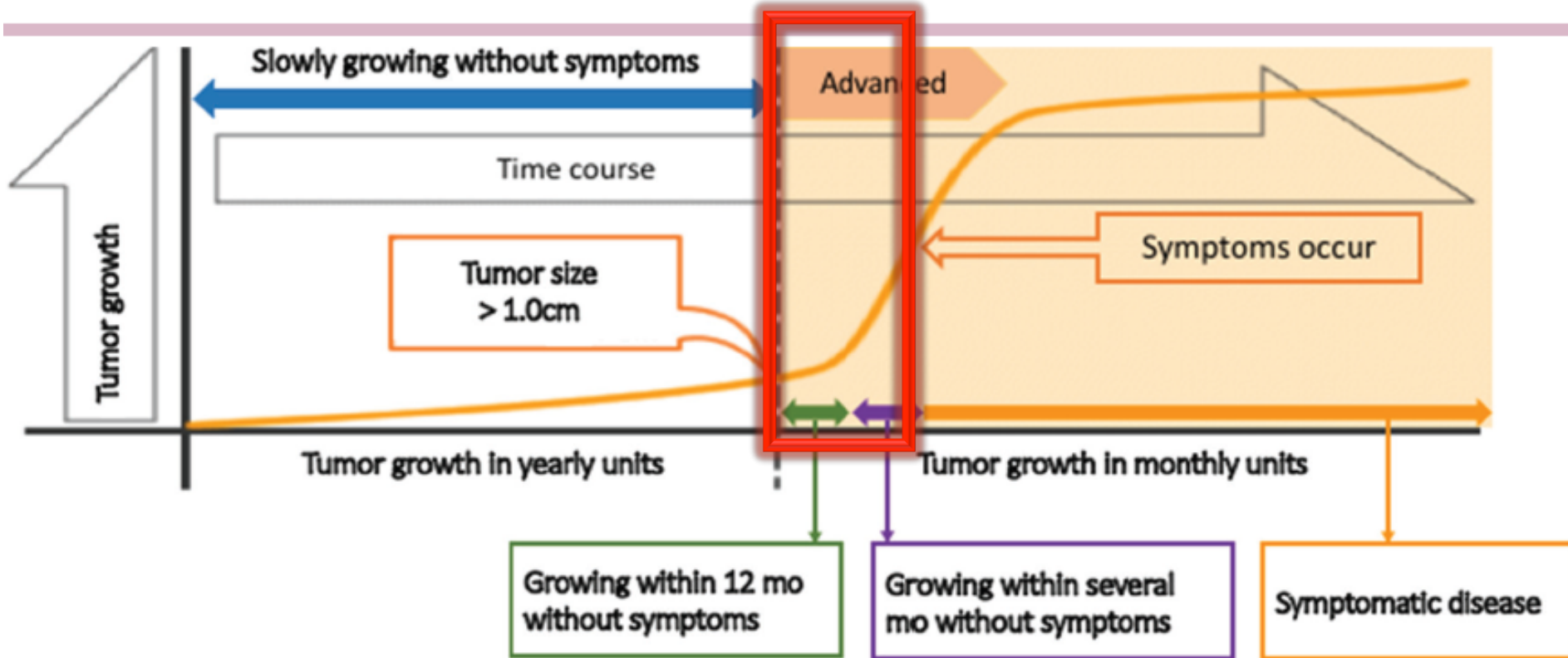


Inflection point



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018





Roma, 8-11 novembre 2018

Watch-and-wait approach vs immediate treatment



ITALIAN CHAPTER



Evaluation of risk of bleeding according to tumour growth

Recurrent
or
metastatic
thyroid
cancer

Watch & wait

Risk of invasion:
carotid artery,
skin,
esophagus or
bronchia

Anti-VEGFR
TKI

Increased
risk of
bleeding

Recommended
approach

Confirm tumor
location by
imaging
scan

Low risk

Active
surveillance

High risk

Consider
starting
treatment



Roma, 8-11 novembre 2018

“When to start”: summary



ITALIAN CHAPTER



- Are metastatic lesions RAI refractory?
- Is the patient symptomatic or at risk for developing symptoms because of the location of disease?
- Is the rate of structural disease progression established?
- Has the tumor reached the 1- to 2-cm inflection point?

2015 ATA guidelines: 20% increase over a 6-month

Schulmberger et al, Endocrinol 2014 “... a minimum tumor volume (>1 cm) with structural disease progression as defined by RECIST over <12 e 14 months”

NCCN guidelines: consider the “pace of disease progression”



Roma, 8-11 novembre 2018

Traditional chemotherapy



ITALIAN CHAPTER



Società Italiana Unitaria di EndocrinoChirurgia



Traditional chemotherapy **is no more indicated** with the exception of cases in whom the TKI are ineffective or cannot be used



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- Agnese Barnabei: quando è indicata la terapia medica e quale terapia medica
- Alessandro Piovesan: come valutare la risposta e durata del trattamento con TKI e terapia antiriassorbitiva delle metastasi



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Partecipazione Advisory Board EISAI



Roma, 8-11 novembre 2018

Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up



ITALIAN CHAPTER



- Stadiazione prima di iniziare il trattamento
- Ruolo delle tecniche di imaging (quali e quando?)
- Ruolo della tireoglobulina
- Frequenza delle visite in corso di trattamento con Lenvatinib
- Gestione delle tossicità e qualità di vita del paziente



Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up

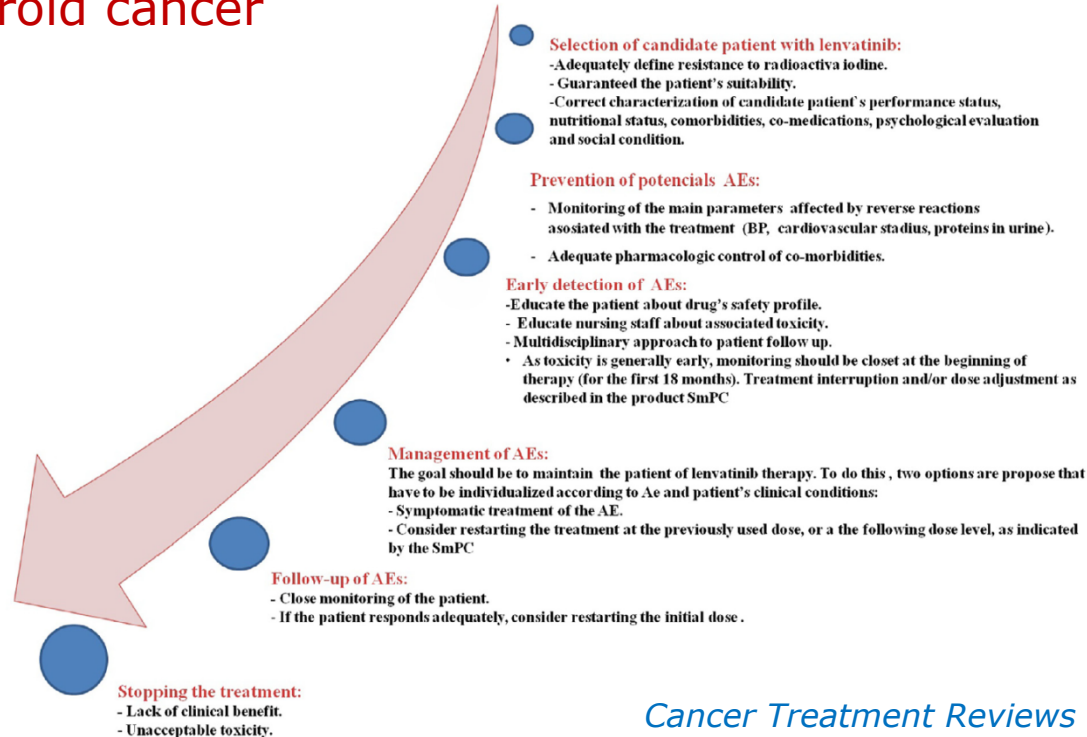


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

• Stadiazione prima di iniziare il trattamento

Optimisation of treatment with lenvatinib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer





Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

• Stadiazione prima di iniziare il trattamento

Recommendation prior to starting treatment: The goal should be to maintain the patient on lenvatinib therapy. Evaluation of cardiovascular risk factors and early detection of patients at risk of developing cardiotoxic event is essential. A number of different diagnostic tools can be used herramientas diagnósticas:

1st option: **Echocardiography**

2nd option: **MUGA scan**

Recommendation according to the type of cardiotoxicity:

HF	Cardiac Disfunction	Coronary syndrome	Arythmias	QT interval prolongation
<ul style="list-style-type: none">➢ Assessment of the patient's clinical condition.➢ Prescription of symptomatic treatment: ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers or beta blockers	<p>Joint oncology and cardiology assessment.</p> <ul style="list-style-type: none">➢ Prescription of symptomatic treatment: ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers or beta blockers	<ul style="list-style-type: none">➢ Symptomatic treatment of the patient's sign and symptoms.	<ul style="list-style-type: none">➢ Should be treated with OACs, although the scientific evidence on which is the ideal drug is insufficient.	<ul style="list-style-type: none">➢ Periodic monitoring to the patients's specific situation. ECG and measurement of serum electrolyte levels.➢ If the QT interval is >500 ms or prolonged by >60 ms from baseline, the treatment should be discontinued.



Roma, 8-11 novembre 2018

Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up



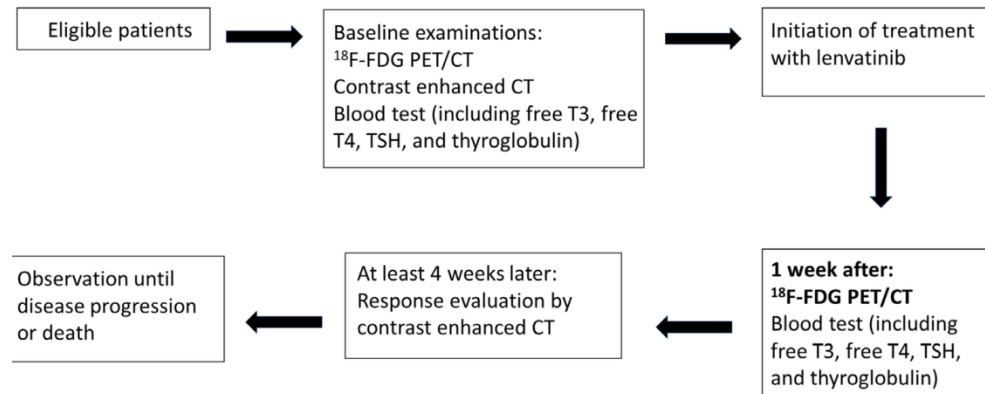
ITALIAN CHAPTER



- Stadiazione prima di iniziare il trattamento
 - Evidenza TC (con mdc) di progressione di malattia - Criteri di risposta radiologica
 - Ruolo della PET/TC con ^{18}F -FDG nella selezione delle lesioni da trattare

Early prediction of lenvatinib treatment efficacy by using ^{18}F -FDG PET/CT in patients with unresectable or advanced TC that is refractory to radioiodine treatment: a protocol for a non-randomized single-arm multicenter observational study

Takeugi S, Shiga T et al.



BMJ Open 2018



Roma, 8-11 novembre 2018

Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up



ITALIAN CHAPTER



- Ricontrollo di TC con mdc dopo 3 e 6 mesi dall'inizio di LEN in seguito a cadenza semestrale (compresa TC cranio). Criteri radiologici di risposta
- Ricontrollo ^{18}F -FDG a sei mesi e quindi annuale (a seconda del risultato della TC)
- In caso di lesioni encefaliche o epatiche a TC o ^{18}F -FDG (epatiche), valutare eventuale RMN encefalo o ecografia con mdc se in previsione terapie locoregionali



Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up

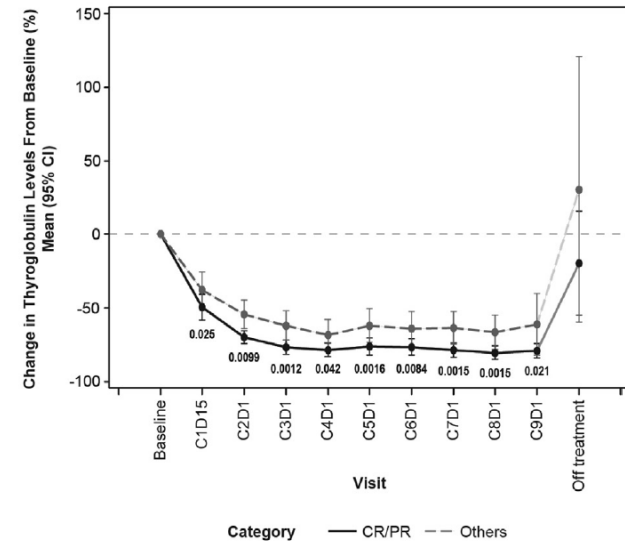
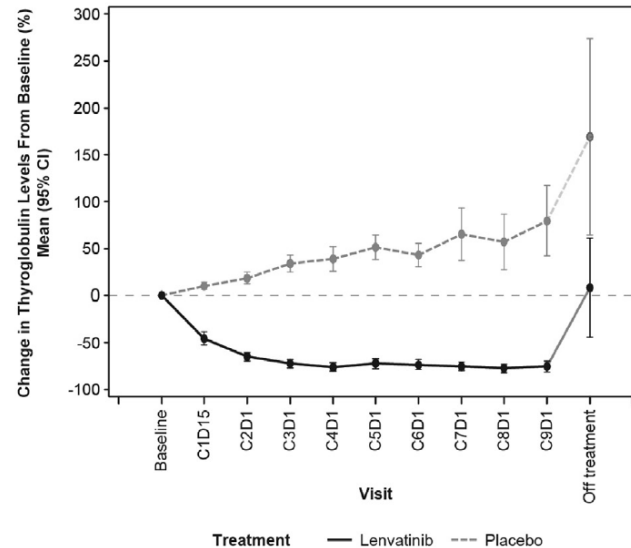
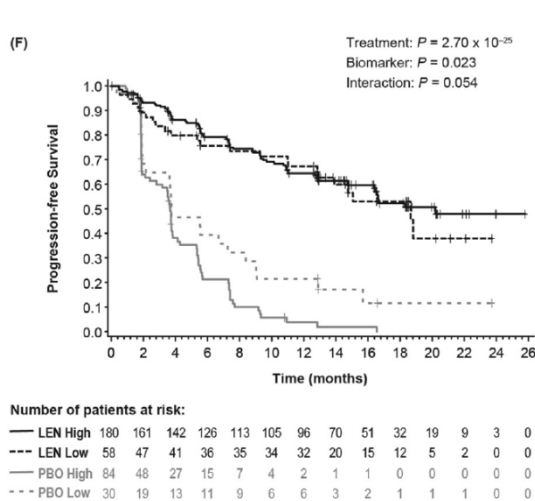


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid

Tahara M, Schlumberger M et al Eur J Canc 75 (2017)



A rapid decrease in TG levels occurs with LENV treatment, consistent with the rapid tumour response observed with LENV.

The magnitude of change in TG levels appear to be associated with objective responses; however, a decrease in TG levels also was observed in pts with SD or PD.

Although TG is possibly a prognostic marker, it is an unreliable biomarker of LENV response



Roma, 8-11 novembre 2018

Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up



ITALIAN CHAPTER



- Dosaggio della TG (oltre che di ft4 e TSH) mensilmente per i primi tre mesi, in seguito ogni 2-3 mesi



Roma, 8-11 novembre 2018

Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario: il follow-up



ITALIAN CHAPTER



- Ricontrollo di TC con mdc dopo 3 e 6 mesi dall'inizio di LEN in seguito a cadenza semestrale (compresa TC cranio). Criteri radiologici di risposta
- Ricontrollo ^{18}F -FDG a sei mesi e quindi annuale (a seconda del risultato della TC)
- In caso di lesioni encefaliche o epatiche a TC o ^{18}F -FDG (epatiche), valutare eventuale RMN encefalo o ecografia con mdc se in previsione terapie locoregionali
- Valutazioni cliniche a cadenza mensile per i primi sei mesi, poi modulabili a seconda dell'andamento della malattia e della gestione degli effetti collaterali
- Possibili riduzioni posologiche del farmaco, periodi di sospensione episodici o codificati in caso di stabilità di malattia e effetti collaterali importanti
- Impiego della dose minima efficace
- Utilizzo di questionari per valutare la qualità di vita



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo

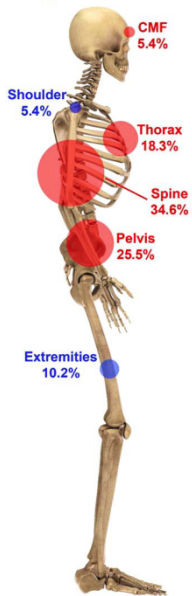


ITALIAN CHAPTER



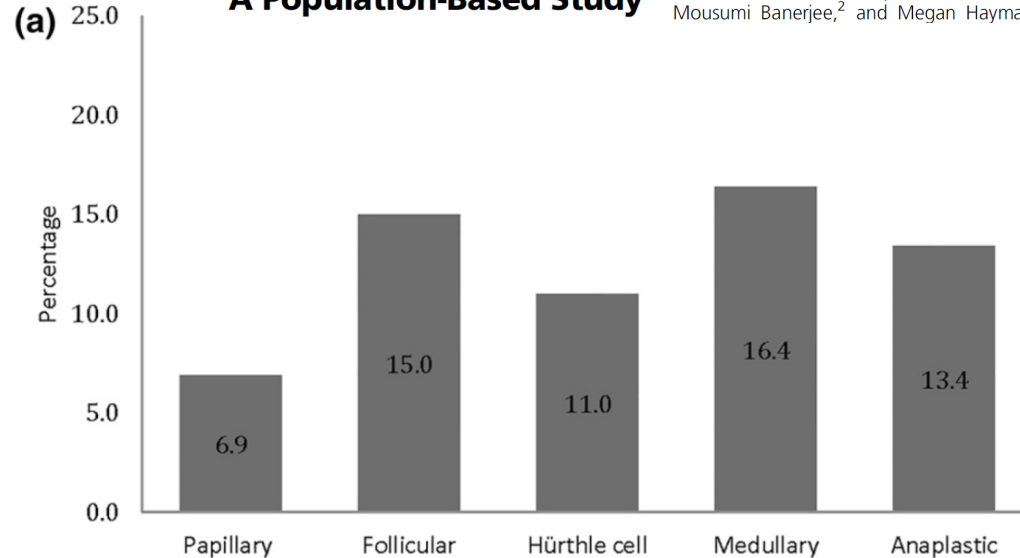
Le metastasi ossee possono comparire dal 2 al 13% dei pazienti con DTC. L'osso è la seconda più frequente sede di metastatizzazione a distanza. La frequenza delle mts ossee è maggiore nei FTC (in particolare in quelli a cellule di Hürtle), in cui possono comparire dal 7 al 20% dei casi, mentre nei PTC sono meno frequenti (1-7% dei casi)

■ Axial skeleton
■ Appendicular skeleton



Skeletal Complications and Mortality in Thyroid Cancer: A Population-Based Study

Palak Choksi,¹ Maria Papaleontiou,¹ Cui Guo,² Francis Worden,³ Mousumi Banerjee,² and Megan Haymart^{1,3}



JCEM 102: 1254,2017



Roma, 8-11 novembre 2018

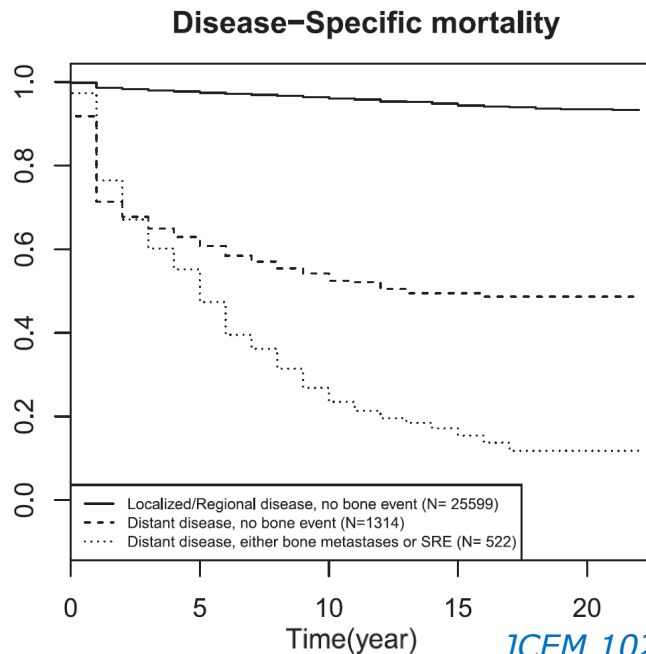
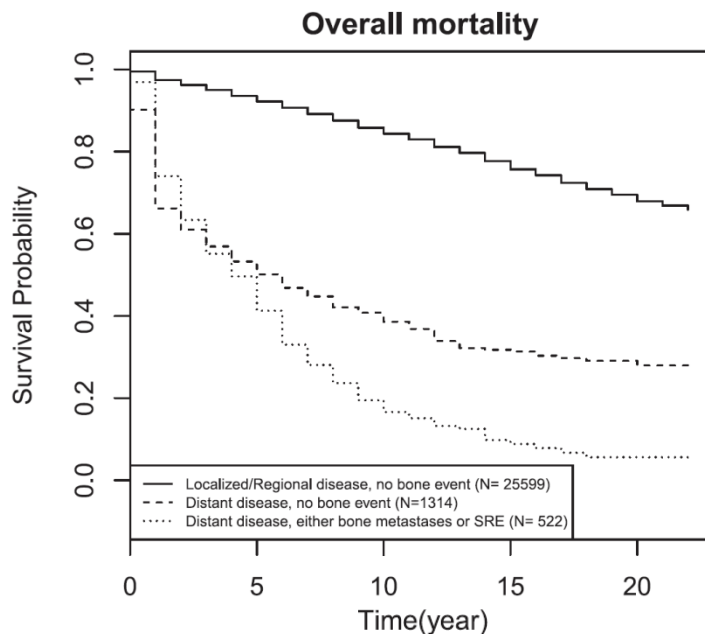
Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



La loro presenza si correla con eventi avversi scheletrici (**SREs**): fratture patologiche, necessità di EBRT a scopo antalgico, interventi chirurgici di consolidamento e/o prevenzione di “impeding fractures”, compressione spinale e ipercalcemia



JCEM 102: 1254–1260, 2017



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



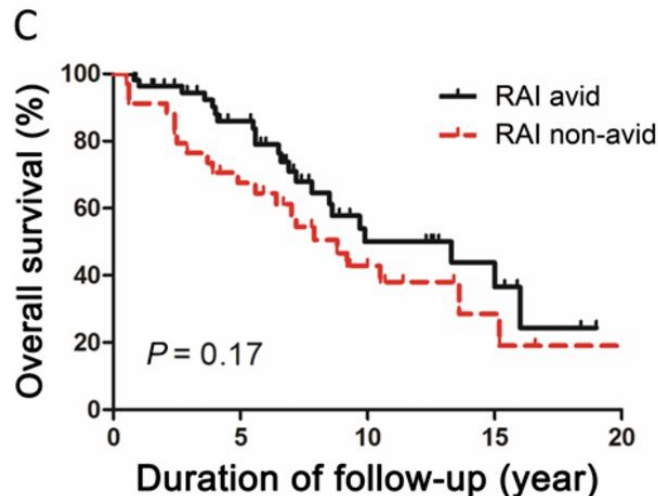
ITALIAN CHAPTER



- Possono essere sintomatiche per dolore ma spesso sono asintomatiche
- Sono metastasi di prevalente natura osteoclastica e la scintigrafia ossea total body non sempre è diagnostica. Le tecniche di immagine più efficaci nel riconoscerle sono, oltre alla scintigrafia (o meglio CT SPECT) con ^{131}I post-dose terapeutica, la CT PET con ^{18}F -FDG e la MRI

Early prognostic factors at the time of diagnosis of bone mts in patients with bone mts of DTC

Mi Choi Y, Won Gu K et al.



The RAI avidity of the initial RAIT is an early independent prognostic indicator in pre-RAIT patients



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with DTC and initial bone mts: side-effects and influence of age

Petrich T, Widjaja A et al.

Eur J Nucl Med (2001) 28:

≤45 years

Outcome	≤3 Metastases			>3 Metastases		
	Patient, age (n=4)	Activity (GBq)	Number of RIT treatments	Patient, age (n=4)	Activity	Number of RIT treatments
CR	f, 32	11.1	1	f, 23	27.8	4
	f, 36	3.7	1			
	f, 41	11.1	1			
PR				m, 44	40.8	5
PD	f, 45	18.5	3	f, 39	62.8	5
				f, 39	57.7	9

initial bone mts in DTC can be treated with curative intent by means of radioiodine therapy, and this approach has a particularly realistic chance of success in younger patients and those with a small number of mts

>45 years

Outcome	≤3 Metastases			>3 Metastases		
	Patients (n=50)	Activity (GBq)	Number of RIT treatments	Patients (n=49)	Activity (GBq)	Number of RIT treatments
CR	14	31.2	3.3	7	45.4	4.3
PR	16	40.1	4.3	12	55.1	5.4
PD	20	42.8	4.5	30	44.6	4.6

Maggior efficacia nel trattamento con ¹³¹I delle mts ossee con dosimetria?



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



Non tutte le LG forniscono indicazioni sul trattamento con anti-riassorbitivi nel carcinoma tiroideo

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii124–iii137, 2014
doi:10.1093/annonc/mdu103
Published online 29 April 2014

Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

R. Coleman¹, J. J. Body², M. Aapro³, P. Hadji⁴ & J. Herrstedt⁵ on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

Table 3. Summary of anti-resorptive agent efficacy and regulatory approval in cancer patients

Indications	Regulatory approval
Prevention of skeletal-related events	
Zoledronic acid 4 mg i.v. every 3–4 weeks [30–35]	All solid tumours and multiple myeloma ^{a,b}
Denosumab 120 mg s.c. every 4 weeks [36–38]	All solid tumours ^{a,b}
Pamidronate 90 mg i.v. every 3–4 weeks [30, 31, 39]	Breast cancer and multiple myeloma ^{a,b}
Clodronate 1600 mg p.o. daily [40, 41]	Osteolytic lesions ^a
Ibandronate 50 mg p.o. daily [42,43]	Breast cancer ^a
Ibandronate 6 mg i.v. monthly [44]	Breast cancer ^a

Zoledronic acid or denosumab are thus recommended in selected patients with advanced lung cancer, renal cancer and **other solid tumours with bone metastases**. Patients should be selected if they have a life expectancy of more than 3 months and are considered at high risk of SREs



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

■ RECOMMENDATION 101

Bisphosphonate or denosumab therapy should be considered in patients with diffuse and/or symptomatic bone metastases from RAI-refractory DTC, either alone or concomitantly with other systemic therapies. Adequate renal function (bisphosphonates) and calcium level (bisphosphonates and denosumab) should be documented prior to each dose, and dental evaluation should take place before initial use.

(Strong recommendation, Moderate-quality evidence)

Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies

F. Pacini¹ · F. Basolo² · R. Bellantone³ · G. Boni⁴ · M. A. Cannizzaro⁵ · M. De Palma⁶ · C. Durante⁷ · R. Elisei⁸ · G. Fadda⁹ · A. Frasoldati¹⁰ · L. Fugazzola^{11,12} · R. Guglielmi¹³ · C. P. Lombardi³ · P. Miccoli² · E. Papini¹³ · G. Pellegriti¹⁴ · L. Pezzullo¹⁵ · A. Pontecorvi¹⁶ · M. Salvatori¹⁷ · E. Seregni¹⁸ · P. Vitti⁸

The most common sites of loco-regional disease are cervical lymph nodes. Distant metastases are more frequent in lung followed by bone.





Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER

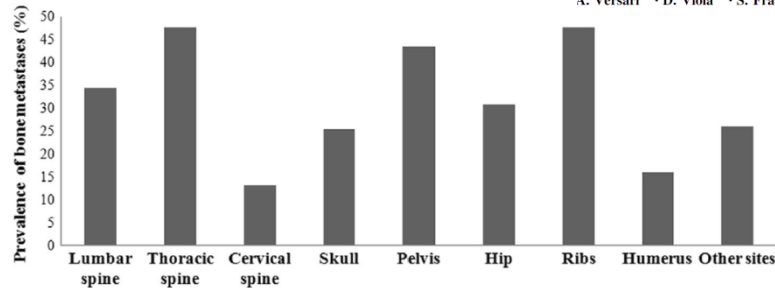


Endocrine (2018) 59:90–101
DOI 10.1007/s12020-017-1455-6

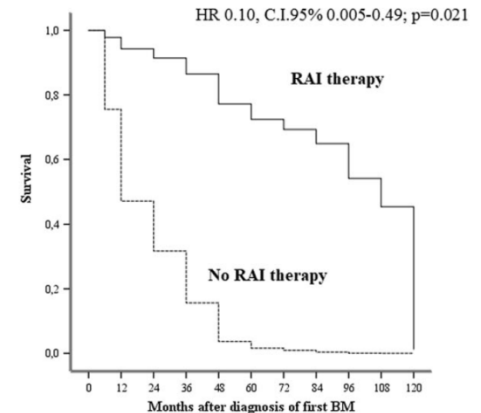
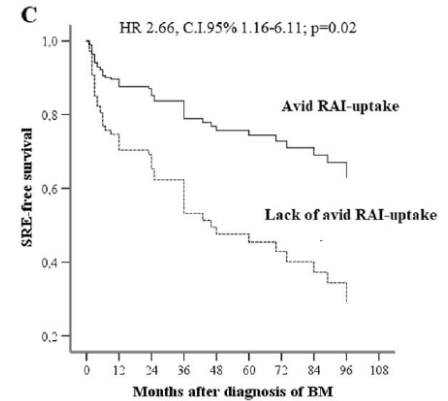
CLINICAL MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASES

Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience

G. Mazziotti¹ · A. M. Formenti^{2,3} · M. B. Panarotto^{3,4} · E. Arvat⁵ · A. Chiti^{6,7} ·
A. Cuocolo⁸ · M. E. Dottorini⁹ · C. Durante¹⁰ · L. Agate¹¹ · S. Filetti¹⁰ · F. Felicetti⁵ ·
A. Filice¹² · L. Pace¹³ · T. Pellegrino¹⁴ · M. Rodari⁶ · M. Salvatori¹⁵ · C. Tranfaglia⁹ ·
A. Versari¹² · D. Viola¹¹ · S. Frara¹⁶ · A. Berruti¹⁷ · A. Giustina¹⁶ · R. Giubbini^{3,4}



In the real life, the use of bone active drugs is currently limited to zoledronate in patients with pre-existing SREs. In this clinical setting, RAI therapy, but not zoledronate, decreased mortality





Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



Table 1. Baseline Characteristics in the Intention-to-Treat Population.*

Variable	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)
Median age — yr	64	61
Male sex — no. (%)	125 (47.9)	75 (57.3)
Region — no. (%)		
Europe	131 (50.2)	64 (48.9)
North America	77 (29.5)	39 (29.8)
Other†	53 (20.3)	28 (21.4)
ECOG performance status — no. (%)‡		
0 or 1	248 (95.0)	129 (98.5)
2 or 3	13 (5.0)	2 (1.5)
One prior treatment regimen with a tyrosine kinase inhibitor — no. (%)§	66 (25.3)	27 (20.6)
Histologic subtype of differentiated thyroid cancer — no. (%)¶		
Papillary	132 (50.6)	68 (51.9)
Poorly differentiated	28 (10.7)	19 (14.5)
Follicular, not Hürthle cell	53 (20.3)	22 (16.8)

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., Mohammed 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.

...and this difference indicates that in this small subgroup of patients, **lenvatinib is able to curtail these often-intractable metastases**

Metastatic lesions — no. (%)

With bony metastases	104 (39.8)	48 (36.6)
With pulmonary metastases	226 (86.6)	124 (94.7)



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾

About Studies ▾

Submit Studies ▾

Resources ▾

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Save this study

Trial record 2 of 50 for: bone | Thyroid Cancer

Efficacy of Radium 223 in Radioactive Iodine Refractory Bone Metastases From Differentiated Thyroid Cancer (RAD-THYR)



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02390934

[Recruitment Status](#) ⓘ Recruiting

[First Posted](#) ⓘ March 18, 2015

[Last Update Posted](#) ⓘ May 16, 2017

See [Contacts and Locations](#)

Sponsor:

Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da cCarcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



- Le mts ossee nel CT sono una problematica clinica importante, particolarmente nel CT follicolare nelle sue diverse varianti
- Condizionano la sopravvivenza dei pazienti e la loro qualità di vita
- Il trattamento radiometabolico è efficace nel modificare favorevolmente la sopravvivenza, l'incidenza di SREs e la qualità di vita in questi pazienti
- Il Lenvima si è dimostrato efficace nel contenere la progressione di malattia anche nei pazienti con CT iodorefrattario e mts ossee
- Sebbene indicati e potenzialmente efficaci, le esperienze cliniche sull'impiego di zolendronato e denosumab sono ancora molto limitate. Le LG forniscono indicazioni generiche in tal senso. Denosumab ha limiti prescrittivi
- Gli studi sulla terapia radiometabolica con agenti osteotropi sono ancora preliminari
- Studi multicentrici (ITCO?) potrebbero fornire indicazioni più certe a questo proposito



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Therapeutic decision
 - Focal cranium **radiotherapy** (30 Gy, 10 fractions) followed by
 - **Lenvatinib 24 mg**
- Before starting Lenvatinib blood pressure values had to be optimized (dose increases)*

Day	Systolic	Diastolic	Pulse	Systolic	Diastolic	Pulse
	Morning			Afternoon		
1	134	90	58	157	92	59
2	124	85	60	139	94	66
3	113	85	60	134	91	56
4	130	84	60	152	98	61
5	149	97	56	169	96	58
6	137	90	64	159	85	60
7	166	99	60	149	97	53
8	141	93	54	123	82	65
9				141	92	61
10	92	64	73	136	89	64
11	108	75	68	131	87	64
12	142	89	60	139	92	70
13	129	89	62			
14				117	79	68

Mar-2016

*Irbesartan 300 mg; Amlodipine 10 mg



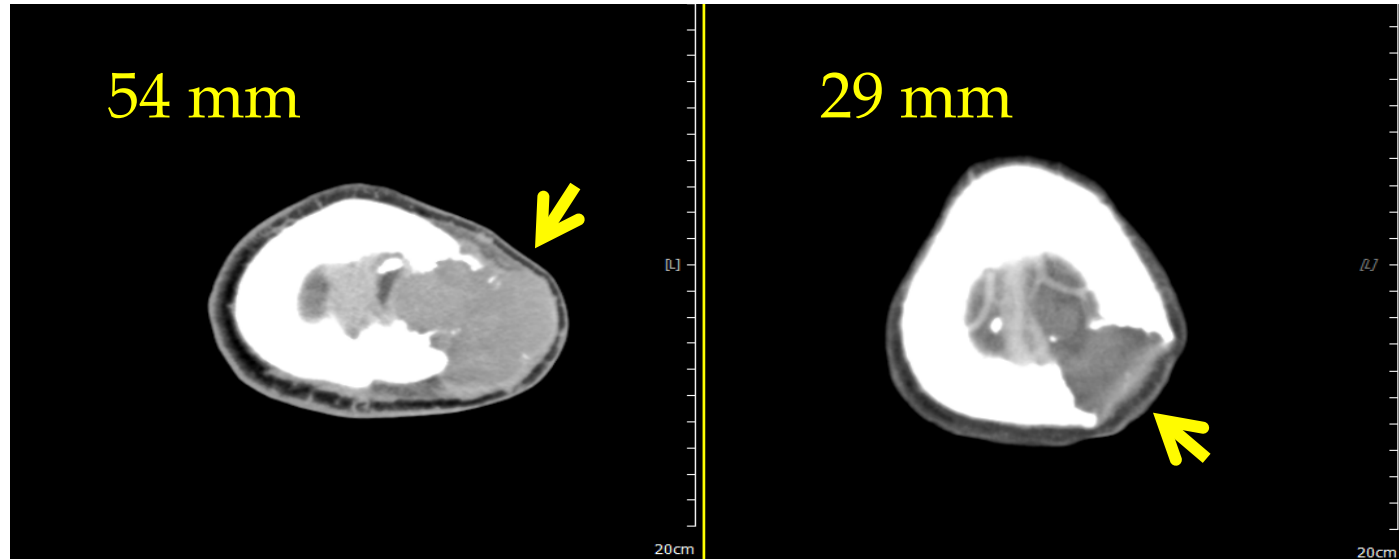
Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy



Mar-2016

Before lenvatinib

Jul-2016

After lenvatinib + EBRT



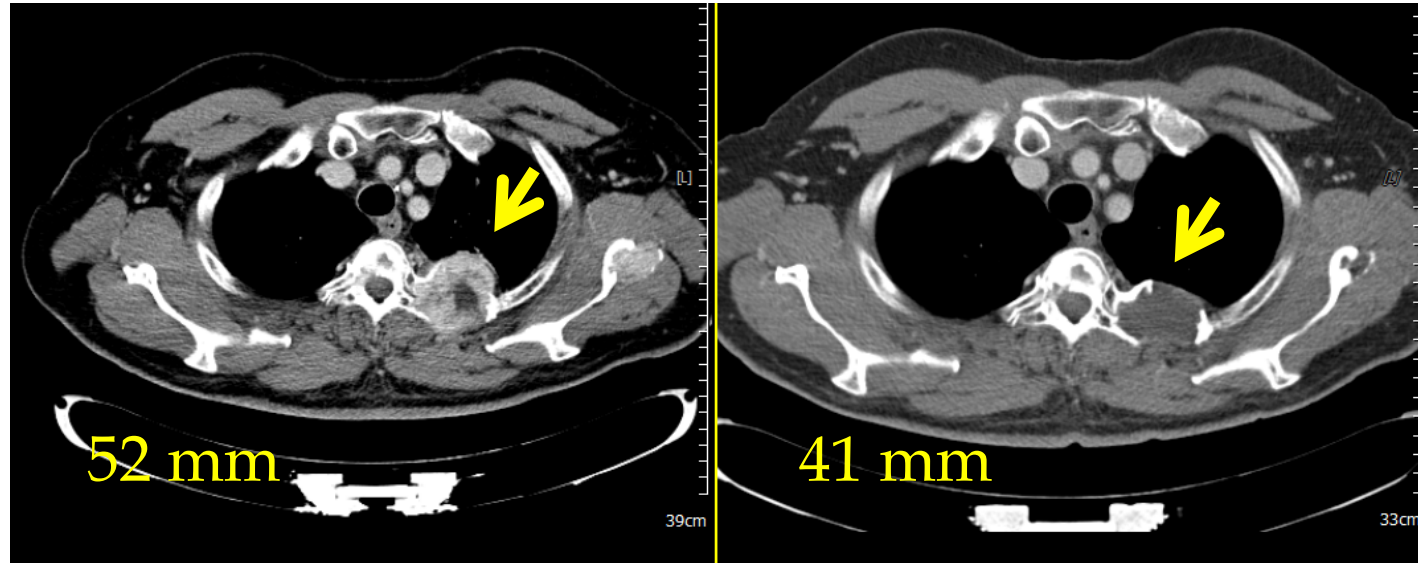
Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy



Mar-2016
Before lenvatinib

Jul-2016
After lenvatinib



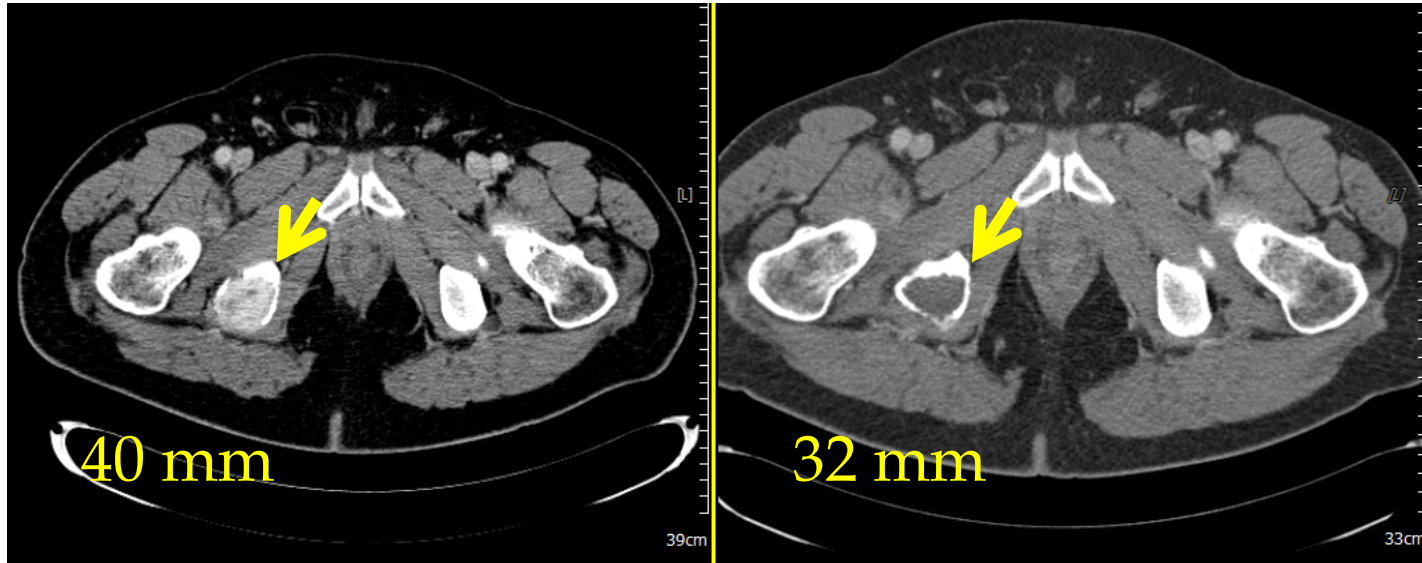
Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy



Mar-2016

Before lenvatinib

Jul-2016

After lenvatinib



Clinical case



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Safety

- **Fatigue** (grade 2)
- **Diarrhea** with abdominal pain (grade 2)
- **Diffused arthralgia** (grade 2)
- **Arterial hypertension** (grade 3)
- **Paroxysmic atrial fibrillation** consequent to hypertensive peak leading to hospitalization and temporary treatment withdrawal. Drug was reintroduced at **20 mg**

How to manage side effects and improve tolerability?

●
Mar-2016

Before lenvatinib

●
Jul-2016

After lenvatinib



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- Salvatore Monti gestione degli effetti collaterali delle TKI



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Gestione degli eventi avversi da TKI

*Salvatore Monti
detto Giuseppe*

UOS Ambulatorio e DH Endocrinologico
Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant' Andrea di Roma





Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

NESSUNO



Tossicità = Effetti avversi



Any treatment-related adverse effect: 97.5% of patients

>10%

Hypertension (73%)
Diarrhea (67%)
Fatigue (67%)
Arthralgia/myalgia (62%)
Decreased appetite (54%)
Weight decreased (51%)
Nausea (47%)
Hypertension, grades 3-4 (44%)
Stomatitis (41%)
Headache (38%)
Vomiting (36%)
Proteinuria (34%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia (32%)
Abdominal pain (31%)
Dysphonia (31%)
Constipation (29%)
Oral pain (25%)
Cough (24%)
Peripheral edema (21%)
Rash (21%)
Dysgeusia (18%)
Dry mouth (17%)
Dizziness (15%)
Dyspepsia (13%)
Alopecia (12%)
Epistaxis (12%)
Insomnia (12%)
Urinary tract infection (11%)

1-10%

Dental infections (10%)
Hypotension (9%)
Diarrhea, grades 3-4 (9%)
Dehydration (9%)
Prolonged QT interval (9%)
Hypocalcemia (9%)
Decreased appetite, grades 3-4 (7%)
Hyperkeratosis (7%)
Hypokalemia (6%)
AST increased (5%)
ALT increased (4%)
Lipase increased (4%)
Creatinine increased (3%)
Nausea, grades 3-4 (2%)
Platelet count decreased (2%)



Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	⇒	Introduzione di specifiche terapie
Grade 2	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.	⇒	Riduzione progressiva della dose 24 mg→20 mg→14 mg→10 mg
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.	⇒	Interruzione temporanea del farmaco
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	⇒	Sospensione della terapia
Grade 5	Death related to AE.		



Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione delle tossicità



ITALIAN CHAPTER



Gli effetti avversi spesso determinano la necessità di ridurre la dose, interrompere il trattamento o sospendere la terapia

RIDUZIONE DOSE	68%
INTERRUZIONE DOSE	82%
SOSPENSIONE DELLA TERAPIA	14%

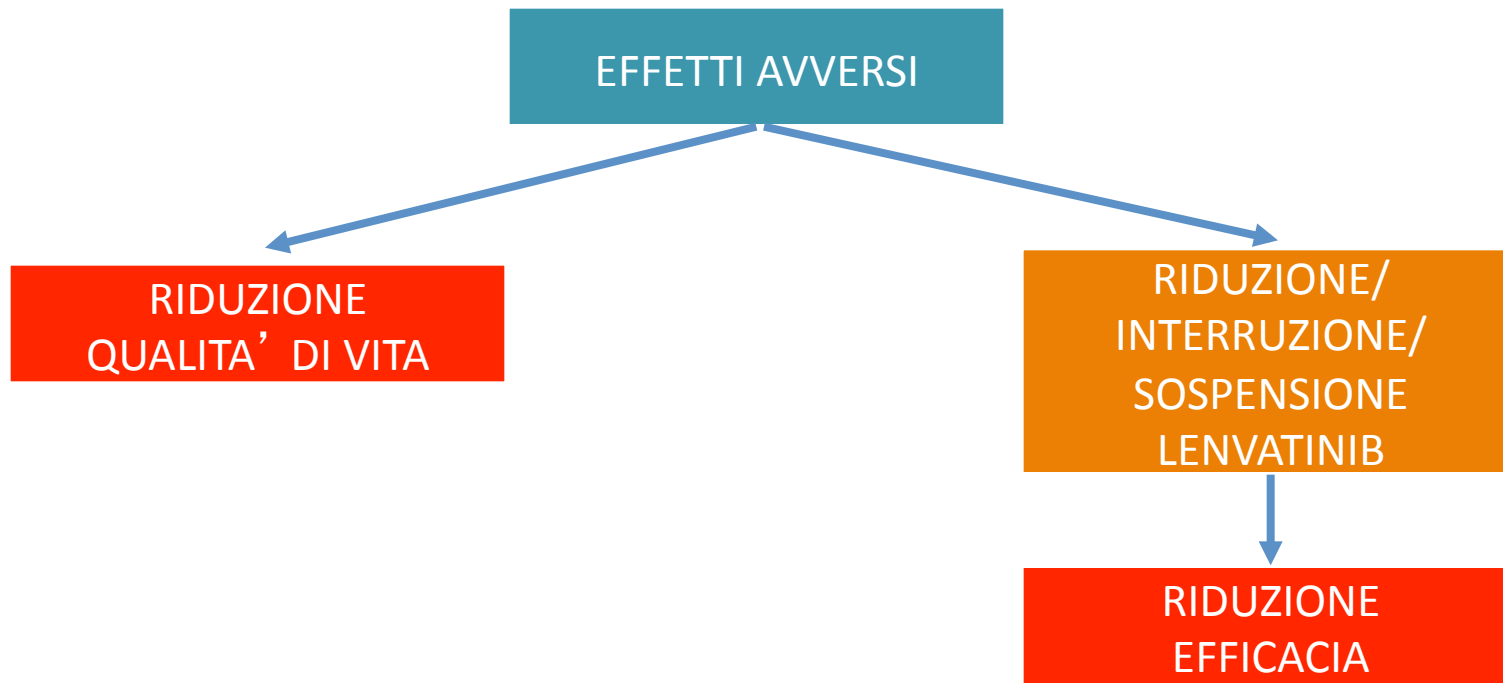


Roma, 8-11 novembre 2018

Tossicità vs efficacia



ITALIAN CHAPTER



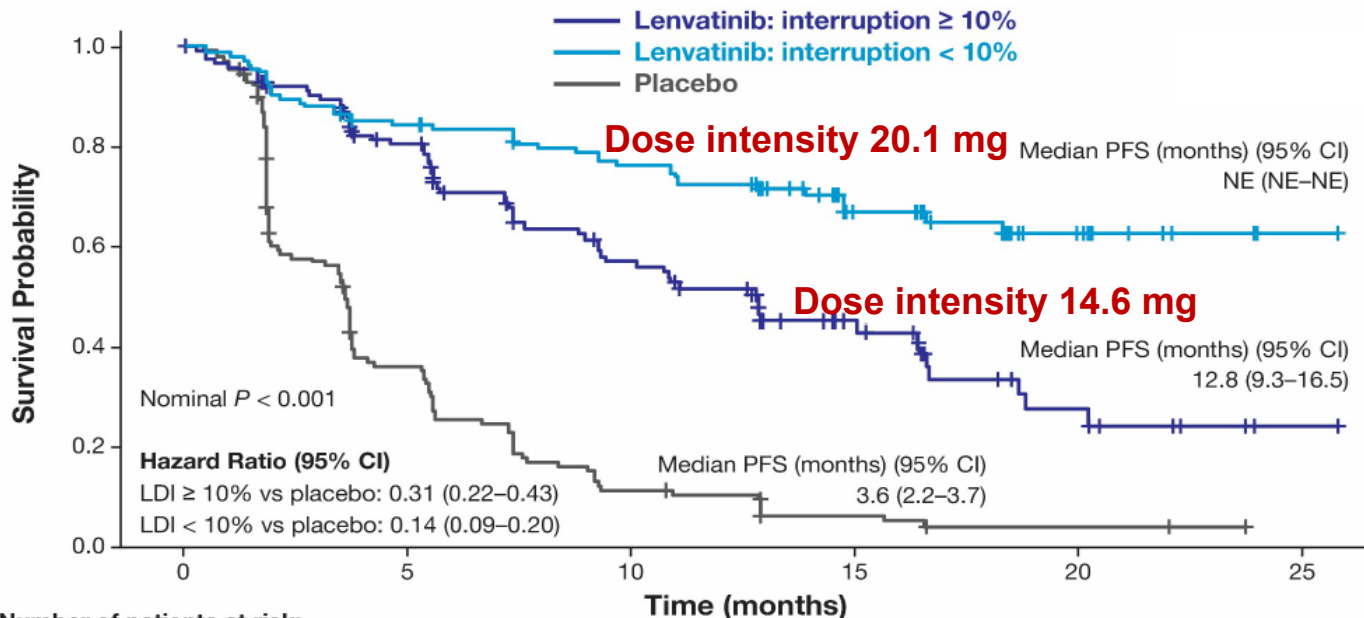


PFS by duration of lenvatinib interruption



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Number of patients at risk:

LDI $\geq 10\%$	127	106	88	70	59	52	45	27	21	13	9	6	1	0
LDI $< 10\%$	134	119	110	106	100	96	91	65	45	31	15	5	2	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

CI, confidence interval; LDI, lenvatinib dose interruption; NE, not evaluable; PFS, progression-free survival.

Tahara M, ESMO 2017



Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione degli eventi avversi



ITALIAN CHAPTER



Gestione degli eventi avversi da Lenvatinib

Prima del trattamento

- Valutazione clinica
- Anamnesi farmacologica
- Valutazione laboratoristica e strumentale
- Adeguata informazione/istruzione del paziente
- Interventi di profilassi degli eventi avversi

Durante il trattamento

- Continuare l'educazione del paziente
- Continuare la profilassi
- Attenta sorveglianza (clinica, laboratorio, strumentale)
- Trattamento degli effetti avversi
- Modulare la dose del Lenvatinib



Anamnesi farmacologica



- Lenvatinib è metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
- Controllare le interazioni farmacologiche

CYP3A4 SUBSTRATI	CYP3A4 INIBITORI	CYP3A4 INDUTTORI
Calcio-antagonisti: Amlodipina, Nifedipina Statine: Atorvastatina, Simvastatina, Lovastatina Benzodiazepine: Alprazolam, Midazolam	Anti-aritmici: Amiodarone Calcio-antagonisti non diidropiridinici: Verapamil e Diltiazem Anti-fungini: Ketoconazolo, Itraconazolo Antibiotici: Eritromicina, Claritromicina Anti-virali: inibitori delle proteasi	Anti-convulsivanti: Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital Rifampicina, Isoniazide Desametasone
	↓	↓
	Possono aumentare la concentrazione del farmaco, favorendone la tossicità	Possono ridurre l'efficacia del Lenvatinib



Roma, 8-11 novembre 2018

Anamnesi farmacologica



ITALIAN CHAPTER



È consigliabile controllare sulla scheda tecnica di ogni farmaco assunto la farmacocinetica e il metabolismo

APP per controllare interazioni farmacologiche

- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- <https://www.torrinomedica.it/farmaci/Interazioni/CercaInterazioni.asp>



Roma, 8-11 novembre 2018

Valutazione pre-trattamento



ITALIAN CHAPTER



Escludere: angina instabile, infarto, ictus, PA scarsamente controllata, prolungamento del QT, rischio di sanguinamento, insufficienza epatica o renale, che possono controindicare il trattamento o richiedere dose d'inizio minore (14 mg)

- Peso corporeo
- Monitoraggio P.A.
(Obiettivo: PA max < 140, PA min < 90 mmHg)
- Proteinuria
- Ormoni tiroidei
- Emocromo
- Elettroliti
- Funzione renale
- Funzione epatica
- Esame urine






Roma, 8-11 novembre 2018

Valutazione pre-trattamento



ITALIAN CHAPTER



- Valutazione cardiologica ev. ecocardiogramma
- ECG (intervallo QT)  Possibile allungamento QT
- Visita odontoiatrica  Prevenzione mucosite
valutare la necessità di estrazioni/otturazione/igiene orale
- Valutazione di callosità e aree ipercheratosiche mani  Prevenzione s. mani-piedi
e piedi che vanno eliminate

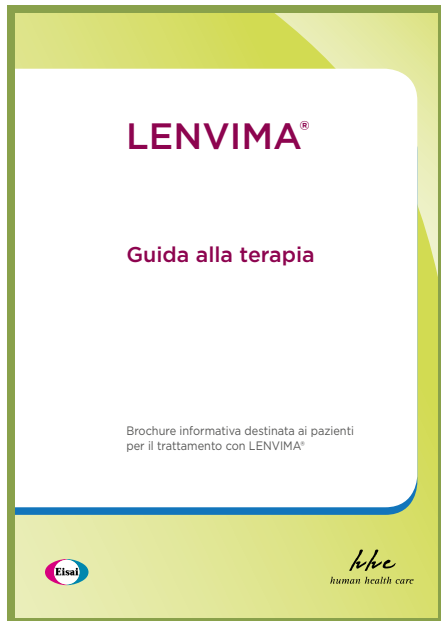


Roma, 8-11 novembre 2018

Informazione/istruzione paziente



ITALIAN CHAPTER



Quali sono i possibili effetti indesiderati di lenvatinib?

Come tutti i medicinali, lenvatinib può causare effetti indesiderati, anche se non tutte le persone li manifestano. La maggior parte degli effetti collaterali legati a lenvatinib sono reversibili, cioè regrediscono con la sospensione del farmaco.

Di seguito sono riportati gli effetti collaterali molto comuni (cioè che possono riguardare più di 1 persona su 10) che possono comparire con l'assunzione di lenvatinib:

- ▶ incremento dei valori pressori o ipertensione
- ▶ infiammazione della bocca che può bruciare, essere secca o dolorante,
- ▶ senso del gusto alterato
- ▶ perdita dell'appetito o dimagrimento
- ▶ alterazioni gastro-enteriche come nausea, vomito, stitichezza, diarrea, dolore addominale
- ▶ sensazione di marcata stanchezza o debolezza; dolori muscolari diffusi
- ▶ cefalea
- ▶ alterazione della voce (disfonia) o voce rauca
- ▶ rossore, dolore, gonfiore, sviluppo di callosità a livello della superficie palmare delle mani e plantare dei piedi (sindrome mano-piede)
- ▶ sanguinamento



Profilassi degli eventi avversi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Prevenzione mucosite:

- adeguata igiene orale (spazzolino a setole morbide)
- aciacqui della cavità orale con acqua e bicarbonato, più volte/die
- Evitare cibi irritanti

Prevenzione diarrea e astenia:

- consigli dietetici
- consigli sullo stile di vita

Prevenzione sindrome mani-piedi:

- mantenere la cute di mani e piedi idratata
- utilizzare creme idratanti a base di ossido di zinco
- evitare di frizionare eccessivamente la cute
- evitare scarpe strette e, se possibile, usare scarpe aperte
- evitare il contatto con acqua/oggetti troppo caldi o troppo freddi



Gestione degli eventi avversi



Gestione degli eventi avversi da Lenvatinib

Prima del trattamento

- Valutazione clinica
- Anamnesi farmacologica
- Valutazione laboratoristica e strumentale
- Adeguata informazione/istruzione del paziente
- Interventi di profilassi degli eventi avversi

Durante il trattamento

- Continuare l'educazione del paziente
- Continuare la profilassi
- Attenta sorveglianza (clinica, laboratorio, strumentale)
- Trattamento degli effetti avversi
- Modulare la dose del Lenvatinib



Educazione del paziente



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

LENVIMA®

Guida alla terapia

Brochure informativa destinata ai pazienti per il trattamento con LENVIMA®



hvc
human health care

Quando deve rivolgersi immediatamente al suo medico curante?

Nel caso in cui si verificano i seguenti effetti indesiderati, Le consigliamo di rivolgersi immediatamente al suo medico curante

- ▶ Diarrea, sensazione di malessere o vomito
- ▶ Forti dolori all'addome
- ▶ Febbre oltre i 38 gradi
- ▶ Pressione sanguigna elevata (diastolica > 100 mmHg, sistolica > 160 mmHg)
- ▶ Feci nere, picee o miste a sangue oppure emorragie con la tosse
- ▶ Sensazione di intorpidimento o debolezza a livello di arti inferiori, forte mal di testa, crisi convulsive, difficoltà a vedere o vista o stordimento
- ▶ Dolore o sensazione di oppressione al petto, dolore alle braccia, alla schiena, alla nuca o alla mascella, respiro affannoso, battito cardiaco rapido o irregolare, tosse, labbra o dita bluastre, forte stanchezza

- Compilazione diario della terapia
- Monitoraggio PA e peso quotidianamente
- Annotazione di ev. effetti indesiderati



In questi casi, informi **immediatamente** il suo medico curante.

Giorno	Data	Assunzione delle capsule	Dosaggio	Condizioni generali	Pressione arteriosa mattino	Pressione arteriosa sera	peso	Descrizione degli effetti indesiderati (Quali? Durata? Intensità?)
Gennaio	1	<input type="checkbox"/>	____x10 mg ____x 4 mg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
	2	<input type="checkbox"/>	____x10 mg ____x 4 mg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
	3	<input type="checkbox"/>	____x10 mg ____x 4 mg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
	4	<input type="checkbox"/>	____x10 mg ____x 4 mg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
	5	<input type="checkbox"/>	____x10 mg ____x 4 mg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
	6	<input type="checkbox"/>	____x10 mg ____x 4 mg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
	7	<input type="checkbox"/>	____x10 mg ____x 4 mg	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				



Attenta sorveglianza



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Ogni 15 giorni il primo mese, poi ogni 30 giorni per i primi 6 mesi e poi ogni 2 mesi, se possibile
(**personalizzazione del follow-up**)

- Valutazione clinica (inizio ogni 7 giorni)
- Peso corporeo
- Monitoraggio P.A.
- Proteinuria
- Ormoni tiroidei
- Emocromo
- Elettroliti
- Funzione renale
- Funzione epatiche
- Esame urine

- ECG (intervallo QT), ogni 15 giorni per il primo mese e poi mensilmente
- Valutazione cardiologica, mensile
- Visita odontoiatrica, ogni 3-6 mesi
- Visita podologo, ogni 1-3 mesi



Tossicità = Effetti avversi



Any treatment-related adverse effect: 97.5% of patients

CASO CLINICO

>10%

- Hypertension** (73%)
- Diarrhea** (67%)
- Fatigue** (67%)
- Arthralgia/myalgia** (62%)
- Decreased appetite (54%)
- Weight decreased (51%)
- Nausea (47%)
- Hypertension, grades 3-4** (44%)
- Stomatitis (41%)
- Headache (38%)
- Vomiting (36%)
- Proteinuria (34%)
- Palmar-plantar erythrodysesthesia (32%)
- Abdominal pain (31%)

- Dysphonia (31%)
- Constipation (29%)
- Oral pain (25%)
- Cough (24%)
- Peripheral edema (21%)
- Rash (21%)
- Dysgeusia (18%)
- Dry mouth (17%)
- Dizziness (15%)
- Dyspepsia (13%)
- Alopecia (12%)
- Epistaxis (12%)
- Insomnia (12%)
- Urinary tract infection (11%)

1-10%

- Dental infections (10%)
- Hypotension (9%)
- Diarrhea, grades 3-4 (9%)
- Dehydration (9%)
- Prolonged QT interval (9%)
- Hypocalcemia (9%)
- Decreased appetite, grades 3-4 (7%)
- Hyperkeratosis (7%)
- Hypokalemia (6%)
- AST increased (5%)
- ALT increased (4%)
- Lipase increased (4%)
- Creatinine increased (3%)
- Nausea, grades 3-4 (2%)
- Platelet count decreased (2%)



Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione dell'ipertensione



ITALIAN CHAPTER



PRIMA DI INIZIARE LA TERAPIA

- Monitoraggio domiciliare della PA
- Obiettivo: PA < 140/90 mmHg
- Stabilizzare i pazienti ipertesi con terapia anti-ipertensiva, con dose stabile da almeno 1 settimana prima di iniziare il trattamento con Lenvatinib

DURANTE LA TERAPIA

- Monitoraggio quotidiano della PA
Obiettivo: PA max < 140; PA min < 90 mmHg
- Se PA max > 140 e/o PA min > 90 mmHg iniziare/aumentare la terapia anti- ipertensiva
- Se PA max \geq 160 e/o PA min \geq 100 mmHg
 - ristabilire il compenso pressorio
 - eventualmente ridurre/interrompere Lenvatinib
 - riassumere Lenvatinib a dose ridotta
- Se ipertensione grado 4 (complicanze, deficit neurologici)
sospendere Lenvatinib



Gestione dell'ipertensione



- Sono rari i casi in cui è necessario sospendere la terapia con Lenvatinib
- Anche se frequente, è una complicanza ben gestibile con l'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi

TABLE 2. Management of TE-HTN

Factor	Lenvatinib (n = 261)	Placebo (n = 131)
TE-HTN management, No. (%)		
Concomitant medication	177 (68)	12 (9)
Dose interruption	34 (13)	1 (< 1)
Dose reduction	35 (13)	0
Drug withdrawal	3 (1)	0
Antihypertensive agent, No. (%)		
Calcium channel blocker	133 (51)	12 (9)
ACE inhibitor	100 (38)	16 (12)
β-Blocker	53 (20)	19 (15)
Diuretic	67 (26)	12 (9)
Angiotensin II antagonist	76 (29)	19 (15)
Other	42 (16)	1 (< 1)

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; TE-HTN, treatment-emergent hypertension.



Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione dell'ipertensione



ITALIAN CHAPTER

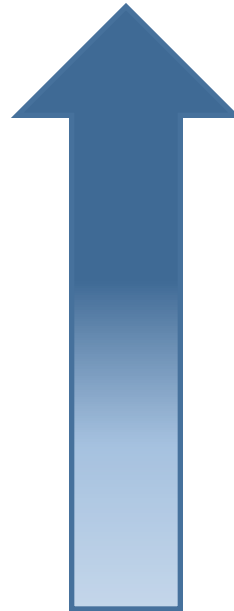


Many drugs can be used to treat hypertension caused by VEGFR-TKIs, but we have to be careful about using of some classes of anti-hypertensive drugs.

ACE-I, ARB, beta-blockers, alfa-blockers, nitrate derivates, diuretics

Dihydropiridines calcium-channel antagonists: nifedipine, amlodipine

Non-dihydropiridines calcium-channel antagonists: verapamil and diltiazem (CYP3A4 inhibitors)



Low interaction

Use cautiously

High interaction:
controindicated



Roma, 8-11 novembre 2018

Ipertensione da TKI: scelta del farmaco



ITALIAN CHAPTER



- Prima linea: ACE-inibitori e sartani
- Se insufficienza ventricolare sinistra: preferire ACE-inibitori e/o β -bloccanti
- Usare con Cautela:
 - calcio-antagonisti diidropiridinici (nifedipina, amlodipina) (alcuni sono substrati del CYP3A4)
 - Diuretici (rischio di peggiorare la disidratazione e prolungamento del QT)
- Evitare: calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) (inibitori del CYP3A4)



Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione della diarrea



ITALIAN CHAPTER



PRIMA DI INIZIARE LA TERAPIA

- Non esistono vere misure preventive
- Misure dietetiche: evitare cibi speziati, ricchi di fibre, alcool
- Informare il paziente di iniziare un trattamento sintomatico alla comparsa dei primi sintomi per evitare complicanze (disidratazione)

DURANTE LA TERAPIA

- Loperamide 2 cp dopo la prima scarica e 1 cp dopo le scariche successive (massimo 8 cp/die)
- Controllare elettroliti e ECG
- Adeguata idratazione (1.5-2.5 litri/die)
- Dieta priva di scorie, di cibi speziati e contenenti lattosio; evitare alcool e caffè
- Se reazioni di grado 3, interrompere trattamento e riprendere terapia alla risoluzione dei sintomi
- Se reazioni di grado 4, sospendere il Lenvatinib



Roma, 8-11 novembre 2018

Gestione della fatigue



ITALIAN CHAPTER



PRIMA DI INIZIARE LA TERAPIA

- Stile di vita sano
Regolare attività fisica leggera
Evitare lunghi periodi di riposo
- Stimolare l'appetito

DURANTE LA TERAPIA

- Non ci sono terapie specifiche per il trattamento
Multivitaminici?
- Valutare TSH, elettroliti, ecc
- Promuovere una leggera attività fisica
- Nei casi più gravi ridurre/
sospendere il Lenvatinib



È la causa più comune di riduzione e sospensione del trattamento

Adverse Events, <i>n</i> (%)	Dose reduction		Dose interruption		Treatment discontinuation		Concomitant medication	
	LEN (<i>n</i> = 261)	PBO (<i>n</i> = 131)	LEN (<i>n</i> = 261)	PBO (<i>n</i> = 131)	LEN (<i>n</i> = 261)	PBO (<i>n</i> = 131)	LEN (<i>n</i> = 261)	PBO (<i>n</i> = 131)
Diarrhea ^a	27 (10)	0	46 (18)	0	0	0	111 (43)	8 (6)
Fatigue/asthenia/malaise	35 (13)	1 (0.8)	42 (16)	3 (2)	4 (2)	0	4 (2)	0
Proteinuria	28 (11)	0	42 (16)	0	2 (1)	0	2 (1)	0
Rash ^b	3 (1)	0	1 (0)	1 (1)	0	0	22 (8)	1 (1)
PPES	20 (8)	0	26 (10)	0	0	0	44 (17)	0

Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Roma, 8-11 novembre 2018



www.assoziazionemediciendocrinologi.it



ITALIAN CHAPTER

17° Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with AAACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

8-11 novembre 2018

Roma



ITALIAN CHAPTER



Approccio clinico al carcinoma tiroideo iodio-refrattario Take Home Messages

*Salvatore Monti
detto Giuseppe*

UOS Ambulatorio e DH Endocrinologico
Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant' Andrea di Roma



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

NESSUNO



Roma, 8-11 novembre 2018

Carcinoma tiroideo iodio-refrattario



ITALIAN CHAPTER



- ✓ Meno del 5% dei pazienti con carcinomi differenziati della tiroide (DTC) (papillare, follicolare, a cellule di Hürthle)
- ✓ Circa il 60-70% delle neoplasie tiroidee metastatiche
- ✓ Aspettativa di vita media di 3-6 anni
- ✓ Sopravvivenza a 10 anni < 10%



Roma, 8-11 novembre 2018

Definizione di Iodio-Refrattarietà



ITALIAN CHAPTER



1. Metastasi che non captano il radioiodio sin dal primo trattamento con I-131;
2. Lesioni tumorali che perdono la capacità di captare il radioiodio nel tempo;
3. Presenza di alcune metastasi avide di I-131 e altre che non captano il radioiodio;
4. Metastasi che progrediscono nonostante una captazione significativa dello I-131 e nonostante un adeguato trattamento radiometabolico (dose cumulativa > 600 mCi)



Carcinoma tiroideo iodio-refrattario

Fattori correlati al tumore

- Estensione/diffusione della malattia
- Sede delle metastasi
- Eventuali sintomi correlati alla neoplasia (dispnea, dolore, ecc)
- Velocità di progressione (RECIST)

Fattori correlati al paziente

- Performance status
- Aspettativa di vita
- Età
- Comorbilità o controindicazioni
- Compliance al trattamento e al follow-up (informare prima del trattamento)



Roma, 8-11 novembre 2018

How progression of disease should be assessed?



ITALIAN CHAPTER



- CT total body with iodine contrast medium
- MRI is more advisable for brain and for spinal cord compression
- FDG PET/CT is useful for prognostic purpose
- Thyroglobulin doubling time for monitoring the disease progression



Recist criteria 1.1



- Target lesion: 10 mm by CT scan (longest diameter); 15 mm for lymph node in the short axis
- Complete response (CR): disappearance of all targets lesions; lymph node <10 mm in the short axis
- Partial response (PR): 30% decrease in the sum of diameters of targets lesions (reference the baseline sum of diameters)
- **Progression disease (PD): 20% increase in the sum of diameters of targets lesions (reference as the smallest sum on study); any new lesion**
- Stable disease (SD): neither PR nor PD



Decision Making



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Carcinoma tiroideo iodio-refrattario

Fattori correlati al tumore

- Estensione/diffusione della malattia
- Sede delle metastasi
- Eventuali sintomi correlati alla neoplasia (dispnea, dolore, ecc)
- Velocità di progressione (RECIST)

Fattori correlati al paziente

- Performance status
- Aspettativa di vita
- Età
- Comorbilità o controindicazioni
- Compliance al trattamento e al follow-up (informare prima del trattamento)



Roma, 8-11 novembre 2018

Performance Status



ITALIAN CHAPTER



Performance status

- Rappresenta la misura globale della capacità funzionale del paziente
- Differenti scale: Karnofsky Performance Status (KPS); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Palliative Performance Scale (PPS)

Grado	ECOG
0	Completamente attivo e in grado di eseguire tutte le attività precedenti alla malattia senza limitazioni
1	Limitato nelle attività fisicamente ardue ma in grado di eseguire lavori leggeri o sedentari
2	Capace di provvedere completamente a sé stesso, ma incapace di eseguire attività lavorative di qualsiasi grado. In piedi per più del 50% delle ore di veglia.
3	Capace di provvedere a sé stesso solo limitatamente. Confinato a letto o in poltrona per più del 50% delle ore di veglia.
4	Completamente inabile. Non in grado di provvedere a sé stesso. Completamente confinato a letto o in poltrona.
5	Decesso



Valutazione pre-trattamento: comorbidità e controindicazioni



Comorbidità e/o controindicazioni:

- ✓ Storia cardiologica
- ✓ Controllo della pressione arteriosa
- ✓ Condizioni a rischio di sanguinamento
- ✓ Alterazioni renali: proteinuria

Table 3 Contraindications or factors discouraging TKI treatment.

Contraindications	Comments
Intestinal or liver disease	Active or recent diverticulitis, inflammatory bowel disease, recent bowel resection Laboratory: AST-ALT >5 times the upper limit of normal range; increased bilirubin level
High risk of bleeding and/or fistula	Recent gastrointestinal hemorrhage or hemoptysis Coagulopathy or anticoagulant treatment Tumor involvement of the trachea-bronchus and of the pharyngo-esophagus tracts Encasement of great vessels
High cardiovascular risk	Unstable angina, myocardial infarction or stroke within 6 months prior TKI initiation, left ventricular dysfunction Avoid TKI in patients with recent thromboembolic events in the preceding 6–12 months. Withhold treatment upon occurrence and consider permanent discontinuation for arterial thrombosis
Hypertension	Use long-term low-molecular-weight heparin Uncontrolled hypertension may occur during the first days of treatment with lenvatinib. Initiate antihypertensive treatment if blood pressure is >14/9. Initiate TKI treatment only when blood pressure is normalized
Prolonged QTc interval	QTc >450 ms at baseline History of ventricular and bradyarrhythmias Control blood levels of calcium, potassium, magnesium and TSH Avoid the use of other drugs that may prolong QT Minor QTc prolongation during sorafenib or lenvatinib treatment
Renal	Creatinine clearance <60 mL/min Proteinuria >1 g/24h
Cachexia, poor nutrition, sarcopenia	Symptomatic care should improve performance status Provide dietary recommendations and encourage physical exercise
Untreated brain metastases	Controversial risk of bleeding. No evidence that radiation therapy of brain metastases before initiation of TKI treatment may decrease the risk of bleeding
Concomitant medication that induce or inhibit CYP3A4	Avoid or substitute for another drug. If cannot be eliminated, consider a dose reduction in the TKI



Carcinoma tiroideo iodio-refrattario



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ malattia metastatica di piccolo volume
- ✓ sedi non pericolose
- ✓ asintomatica
- ✓ stabile o lentamente progressiva



Sorveglianza

- ✓ metastasi > 1-2cm
- ✓ a rischio di determinare complicanze locali o mortalità
- ✓ sintomatica
- ✓ rapidamente progressiva



Candidato al trattamento



Singole o poche lesioni



**Terapia
Locale**



Terapie Locali



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Chirurgia
- Radioterapia esterna (EBRT)
- Ablazione con radiofrequenza (RFA)
- Alcoolizzazione
- Laser Ablazione
- Chemoembolizzazione



Roma, 8-11 novembre 2018

APPROCCIO CLINICO AL CARCINOMA TIROIDEO IODIO-REFRATTARIO



ITALIAN CHAPTER



METASTASI OSSEE: quando la chirurgia?

la scelta di una soluzione chirurgica deve prendere in considerazione

- età
- condizioni generali e presenza di copatologie
- sede, numero ed estensione delle metastasi ossee
- efficacia di trattamenti alternativi
- prognosi della malattia

**vantaggi in termini di
sopravvivenza - palliazione**



**rischi e morbidità
dell'atto chirurgico**



Carcinoma tiroideo iodio-refrattario



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ malattia metastatica di piccolo volume
- ✓ sedi non pericolose
- ✓ asintomatica
- ✓ stabile o lentamente progressiva



Sorveglianza

- ✓ metastasi >1-2cm
- ✓ a rischio di determinare complicanze locali o mortalità
- ✓ sintomatica
- ✓ rapidamente progressiva



Candidato al trattamento



- Organi multipli/ Lesioni multiple
- Performance status buono/accettabile (ECOG 0-2)
- Aspettativa di vita accettabile
- Assenza di comorbidità o controindicazioni
- Buona compliance al trattamento e al follow-up



Terapia sistemica



Singole o poche lesioni



Terapia Locale



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia con anti-riassorbitivi nelle metastasi ossee da carcinoma tiroideo



ITALIAN CHAPTER



2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

■ RECOMMENDATION 101

Bisphosphonate or denosumab therapy should be considered in patients with diffuse and/or symptomatic bone metastases from RA1-refractory DTC, either alone or concomitantly with other systemic therapies. Adequate renal function (bisphosphonates) and calcium level (bisphosphonates and denosumab) should be documented prior to each dose, and dental evaluation should take place before initial use.

(Strong recommendation, Moderate-quality evidence)

- Le metastasi ossee sono una problematica clinica importante particolarmente nel Carcinoma Tiroideo Follicolare
- Condizionano la sopravvivenza dei pazienti e la loro qualità di vita
- Sebbene indicati e potenzialmente efficaci, **le esperienze cliniche sull'impiego di Zoledronato e Denosumab sono ancora molto limitate**. Le LG forniscono indicazioni generiche in tal senso. Denosumab ha limiti prescrittivi.



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapie sistemiche

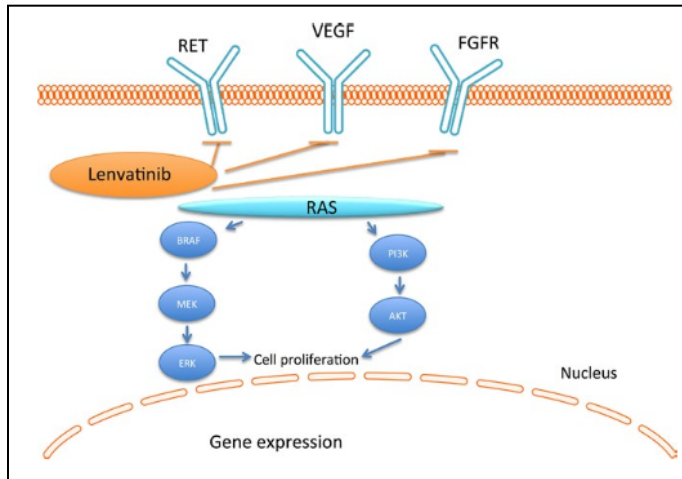


ITALIAN CHAPTER



Farmaci disponibili

- Approvati: Lenvatinib e Sorafenib
- Rimborsabili: **Lenvatinib**



Lenvatinib, azione su diversi bersagli:

- VEGF-R
- FGF-R
- PDGF-R
- Oncogene RET
- Proto-oncogene KIT





Roma, 8-11 novembre 2018

Studio SELECT: Progression-free Survival



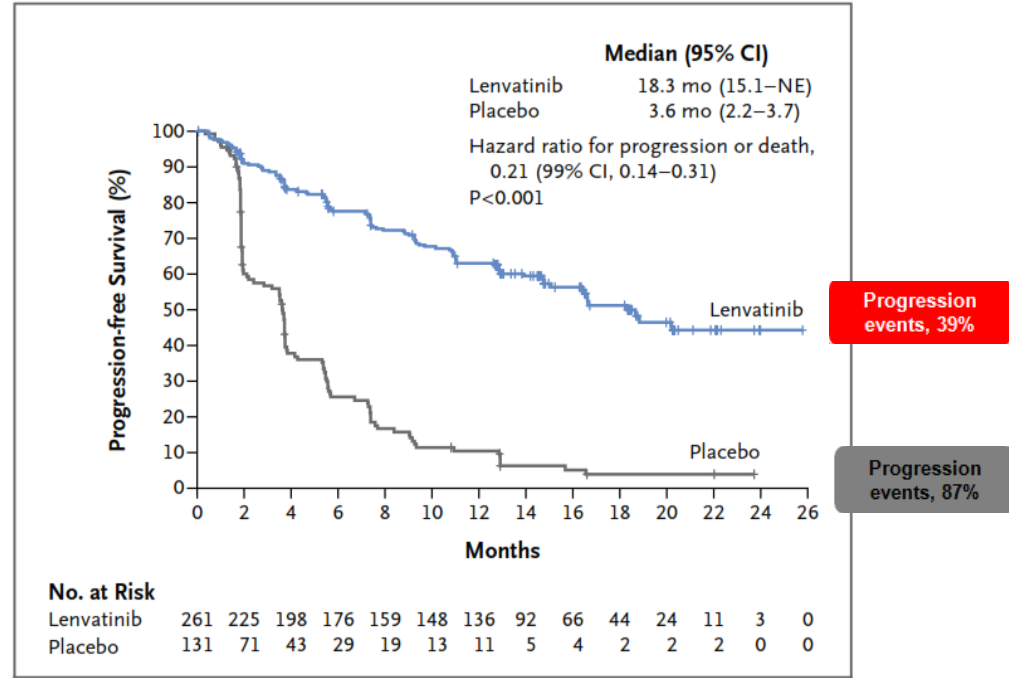
ITALIAN CHAPTER



Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer

Martin Schlumberger, M.D., Makoto Tahara, M.D., Ph.D., Lori J. Wirth, M.D.,

- Studio clinico di fase III, doppio cieco
- Pazienti naive e non al trattamento con TKI
- I pazienti nel gruppo placebo venivano inseriti nel gruppo TKI se evidenza di progressione
- PFS 18.3 mesi in TKI e 3.6 mesi in placebo
- Risposta nel 64.8% nel gruppo TKI rispetto a 1.5% placebo
- Tempo medio di risposta 2 mesi





Roma, 8-11 novembre 2018

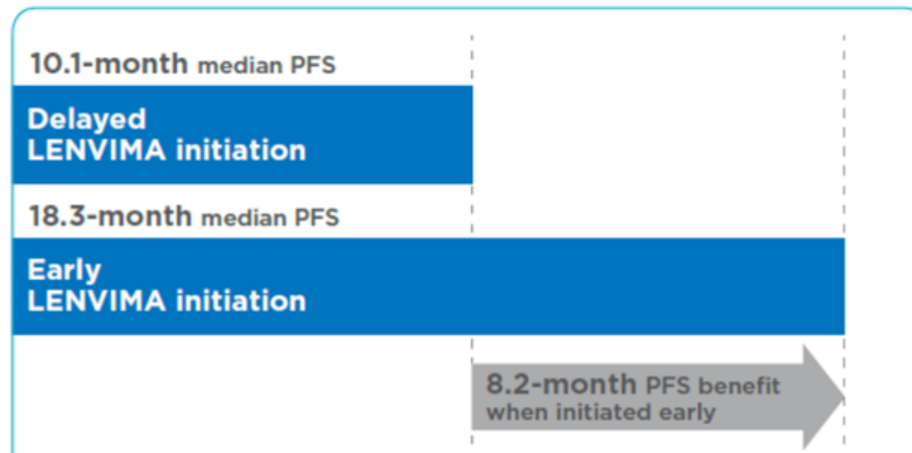
Iniziare il trattamento precocemente ...



ITALIAN CHAPTER



8.2-month Improvement in progression-free survival (PFS) benefit for patients who received early LENVIMA® treatment in the SELECT Trial^{9,10}





Roma, 8-11 novembre 2018

Lenvatinib: valutazione della risposta



ITALIAN CHAPTER



- TC con mdc dopo 3 e 6 mesi dall'inizio di Lenvatinib; in seguito a cadenza semestrale (compresa TC cranio). Criteri radiologici di risposta
- ^{18}F -FDG PET/TC a sei mesi e quindi annuale (a seconda del risultato della TC)
- In caso di lesioni encefaliche o epatiche a TC o ^{18}F -FDG PET/TC (epatiche), valutare eventuale RMN encefalo o ecografia con mdc se in previsione terapie locoregionali
- Tireoglobulina mensilmente per i primi tre mesi, in seguito ogni 2-3 mesi
- Valutazioni cliniche a cadenza mensile per i primi sei mesi, poi modulabili a seconda dell'andamento della malattia e della gestione degli effetti collaterali



Lenvatinib: effetti avversi



Any treatment-related adverse effect: 97.5% of patients

>10%

Hypertension (73%)
Diarrhea (67%)
Fatigue (67%)
Arthralgia/myalgia (62%)
Decreased appetite (54%)
Weight decreased (51%)
Nausea (47%)
Hypertension, grades 3-4 (44%)
Stomatitis (41%)
Headache (38%)
Vomiting (36%)
Proteinuria (34%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia (32%)
Abdominal pain (31%)
Dysphonia (31%)
Constipation (29%)
Oral pain (25%)
Cough (24%)
Peripheral edema (21%)
Rash (21%)
Dysgeusia (18%)
Dry mouth (17%)
Dizziness (15%)
Dyspepsia (13%)
Alopecia (12%)
Epistaxis (12%)
Insomnia (12%)
Urinary tract infection (11%)

1-10%

Dental infections (10%)
Hypotension (9%)
Diarrhea, grades 3-4 (9%)
Dehydration (9%)
Prolonged QT interval (9%)
Hypocalcemia (9%)
Decreased appetite, grades 3-4 (7%)
Hyperkeratosis (7%)
Hypokalemia (6%)
AST increased (5%)
ALT increased (4%)
Lipase increased (4%)
Creatinine increased (3%)
Nausea, grades 3-4 (2%)
Platelet count decreased (2%)

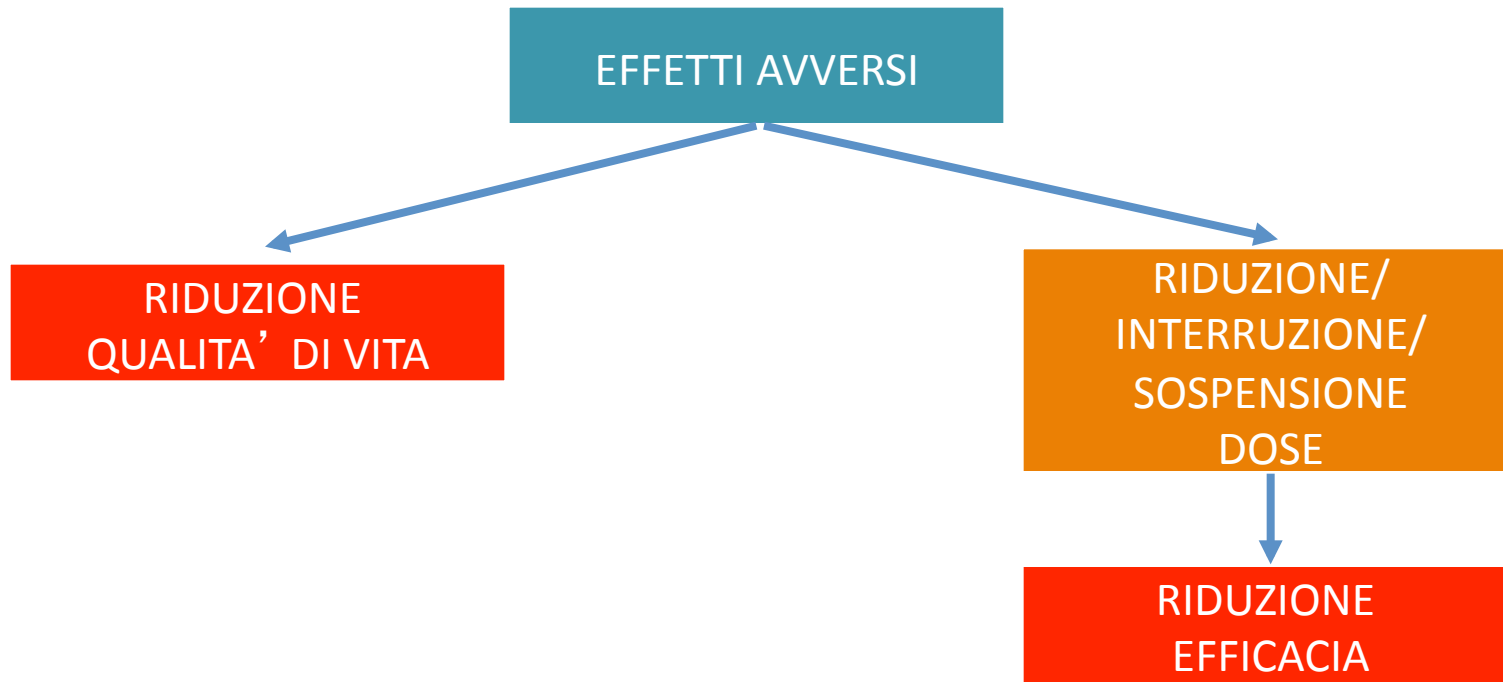


Lenvatinib: Tossicità vs Efficacia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



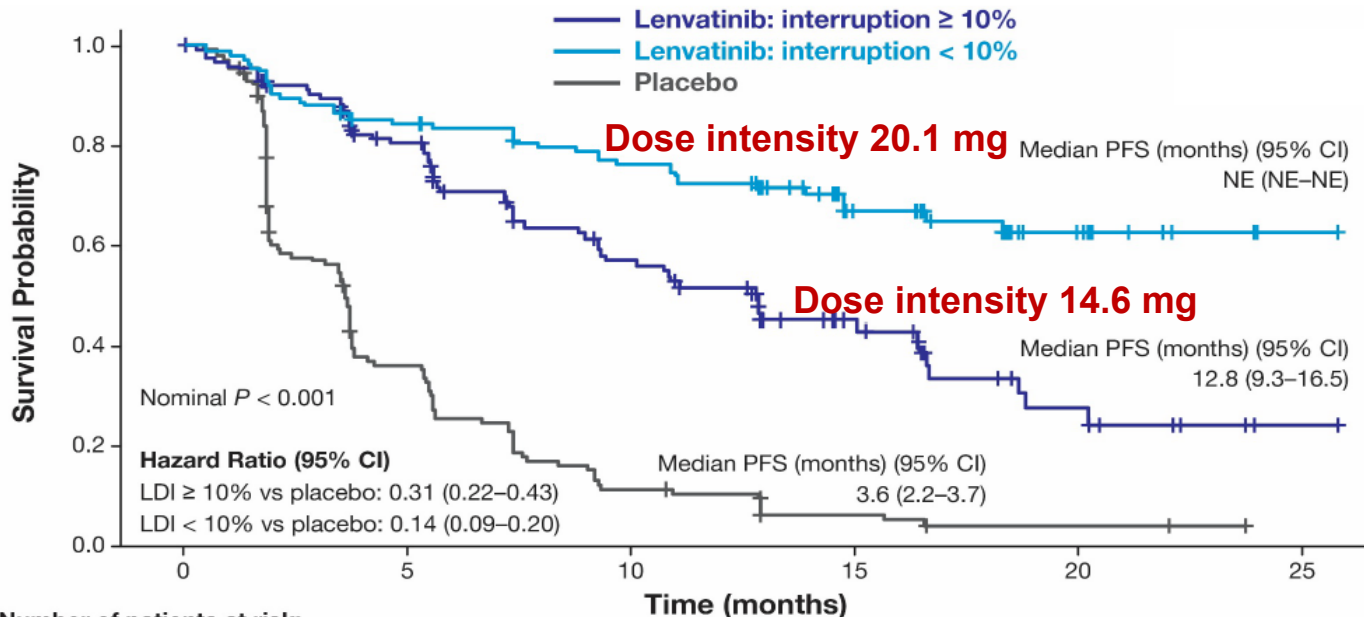


PFS by duration of lenvatinib interruption



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Number of patients at risk:

LDI \geq 10%	127	106	88	70	59	52	45	27	21	13	9	6	1	0
LDI $<$ 10%	134	119	110	106	100	96	91	65	45	31	15	5	2	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

CI, confidence interval; LDI, lenvatinib dose interruption; NE, not evaluable; PFS, progression-free survival.

Tahara M, ESMO 2017



Roma, 8-11 novembre 2018

Lenvatinib: Eventi avversi



ITALIAN CHAPTER



Gestione degli eventi avversi da Lenvatinib

Prima del trattamento

- Valutazione clinica
- Anamnesi farmacologica
- Valutazione laboratoristica e strumentale
- Adeguata informazione/istruzione del paziente
- Interventi di profilassi degli eventi avversi

Durante il trattamento

- Continuare l'educazione del paziente
- Continuare la profilassi
- Attenta sorveglianza (clinica, laboratorio, strumentale)
- Trattamento degli effetti avversi
- Modulare la dose del Lenvatinib

GRAZIE
PER L'ATTENZIONE