

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

8-11 gennaio 2020 - Roma



TERAPIE INNOVATIVE DEL TUMORE TIROIDEO

DOTT. M. GRAZIANO

DOTT.SSA G. PELLEGRITI

**U.O.C. DI ENDOCRINOLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA
CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI CATANIA**

FRASCATI 10-01-2020

Presentazione del caso clinico



- Uomo di 60 anni in ABS, nel 2007 tiroidectomia per carcinoma follicolare tiroideo di 5 cm ampiamente invasivo con aree scarsamente differenziate (pT3Nx).
- **Trattamento radiometabolico** con 100 mCi di ^{131}I : TSH 29 $\mu\text{U}/\text{ml}$, Tg 12,9 ng/ml, AbTg Neg. **Ecografia del collo:** negativa. **TBS post trattamento:** Ampia area di iodofissazione a livello sovragiugulare mediana e sottomandibolare destra.
- Ai controlli successivi Tg in progressivo aumento (3,2-7,2 ng/ml), in terapia soppressiva. **TC:** insorgenza di lesioni polmonari bilaterali.

Quesito 1

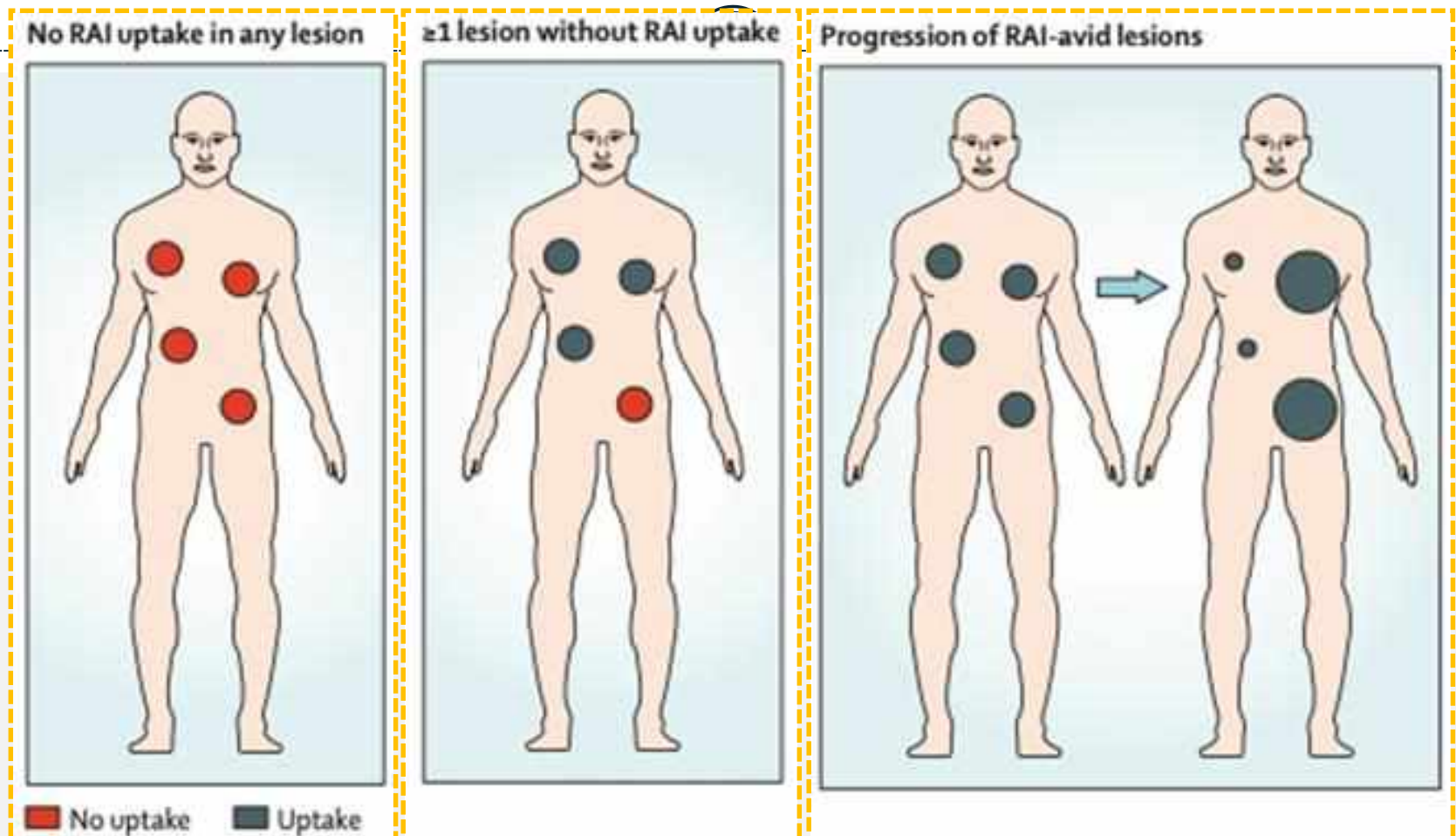
Quale è il passo successivo nella gestione di questo paziente?

1. Continuare semplice terapia soppressiva con T4
 2. Ulteriore trattamento con terapia metabolica
 3. Considerare l'opzione chirurgica
- Iniziare terapia con TKI

- 2009: 2° trattamento con 100 mCi di 131-I. **Tg** 14,8 ng/ml
TBS: debole captazione in sede toracica bilaterale
- 2010: 3° trattamento con 100 mCi di 131-I. **Tg** 29,7 ng/ml
TBS: captazione negativa. **FDG-PET:** lesioni captanti in sede toracica bilaterale

CARCINOMA RADIOIODIO-REFRATTARIO

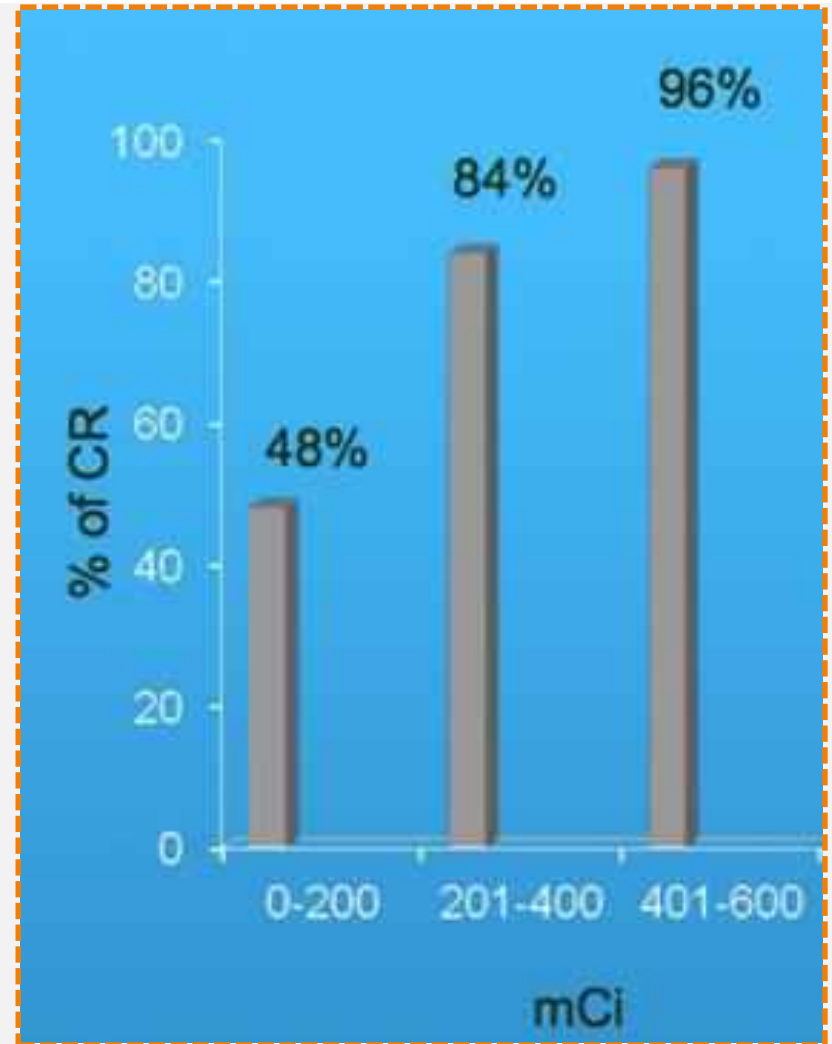
Definizione di radioiodio-refrattarietà



Raggiunta la dose cumulativa di ^{131}I di 600 mCi si può discutere se somministrare altro iodio-radioattivo.

Definizione di radioiodio-refrattarietà

- La maggior parte delle risposte vengono osservate dopo la somministrazione di una attività cumulativa ≤ 22.2 GBq (600 mCi)
- Per dosi maggiori si verifica un aumento del rischio di sviluppo di eventi avversi



Quesito 2



È indicata la terapia con TKI in questo paziente?

1. **Si**
2. No perché il paziente ha più di 65 anni
3. No perché le localizzazioni secondarie sono prevalentemente a livello polmonare
4. No perché il paziente è asintomatico

Indicazioni alla terapia con TKI



La terapia con TKI dovrebbe essere presa in considerazione solo **in caso di progressione di malattia**. In particolare in:

- Pazienti con malattia in rapida progressione
- Pazienti sintomatici
- Pazienti con lesioni in sedi “critiche”
- Pazienti con ECOG status 0-2

Il solo aumento dei valori di Tg non è un’indicazione per iniziare il trattamento

Viene iniziata terapia con **Lenvatinib cp 24 mg/die**

Lenvatinib



EFFETTI AVVERSI

TUTTI I GRADI

GRADO ≥ 3

Ipertensione	68%	Ipertensione	42%
Diarrea	59%	Proteinuria	10%
Astenia	59%	Calo ponderale	9%
Anoressia	50%	Astenia	9%
Calo ponderale	46%	Diarrea	8%
Nausea	41%	Anoressia	5%
Stomatite	36%	Stomatite	4%
Sindrome palmo-plantare	32%	Sindrome palmo-plantare	3%
Proteinuria	31%	Cefalea	3%

Schlumberger M et al. (NEJM 2015)

Primo controllo dopo inizio TKI

Ipertensione

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
PAS 120-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg	PAS 140-159 mmHg o PAD 90-99 mmHg o aumento sintomatico >20 mmHg (PAD)	PAS \geq 160 mmHg o PAD \geq 100 mmHg.	Conseguenze potenzialmente letali (ad es., ipertensione maligna, deficit neurologici transitori o permanenti, crisi Ipertensive)

Diarrea

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Aumento < 4 evacuazioni al giorno rispetto alla norma.	Aumento della frequenza di evacuazione di 4-6 volte al giorno rispetto alla norma.	Aumento \geq 7 evacuazioni al giorno rispetto alla norma; incontinenza importante o limitazione delle attività quotidiane di cura della persona.	Disidratazione potenzialmente letale

Quesito 3

Come proseguire?

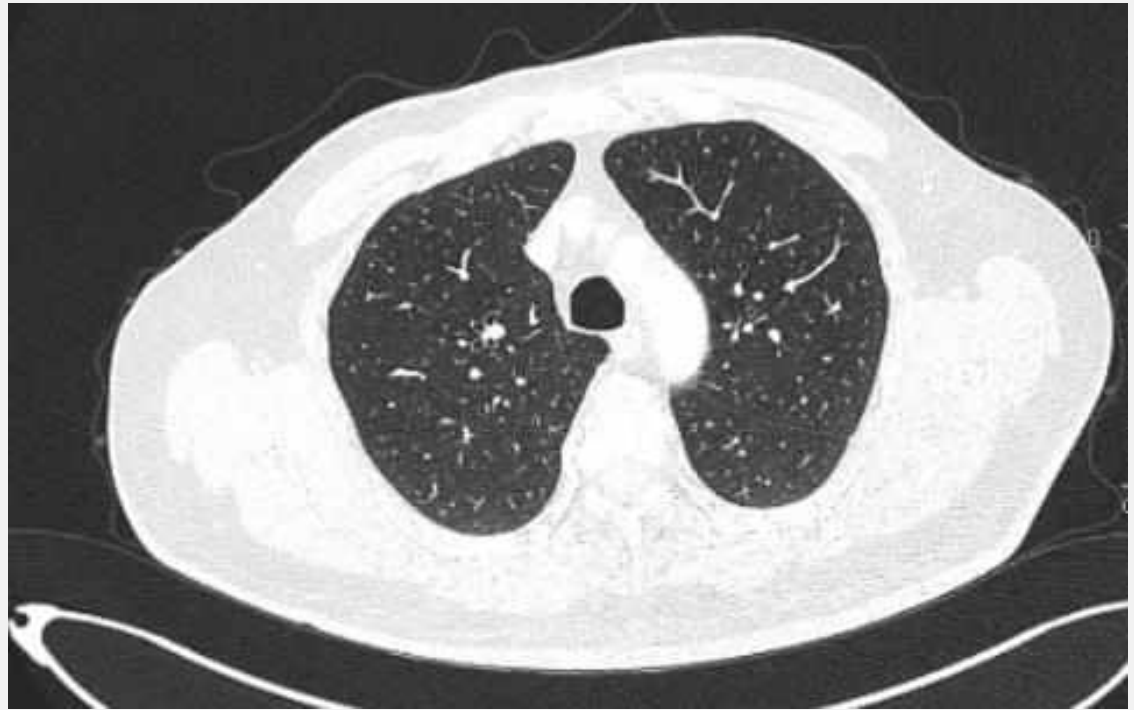
1. Mantenere la terapia con Lenvatinib allo stesso dosaggio
2. Ridurre la posologia di Lenvatinib
3. Interrompere Lenvatinib e valutare ripresa dopo risoluzione degli eventi avversi
4. Sospendere Lenvatinib

L'interruzione del trattamento è generalmente indicata in caso di **AE di grado 3-4**. La possibilità di sospendere il farmaco o riprendere la terapia a dosaggio ridotto va valutata alla risoluzione dell'AE.

Controlli successivi



- La posologia di Lenvatinib viene dapprima ridotta a **20 mg/die** e successivamente a **14 mg/die** per insorgenza di astenia e dolori articolari
- **Tg** in decremento (1608-123 ng/ml)
- **TC**: stabilità delle lesioni polmonari



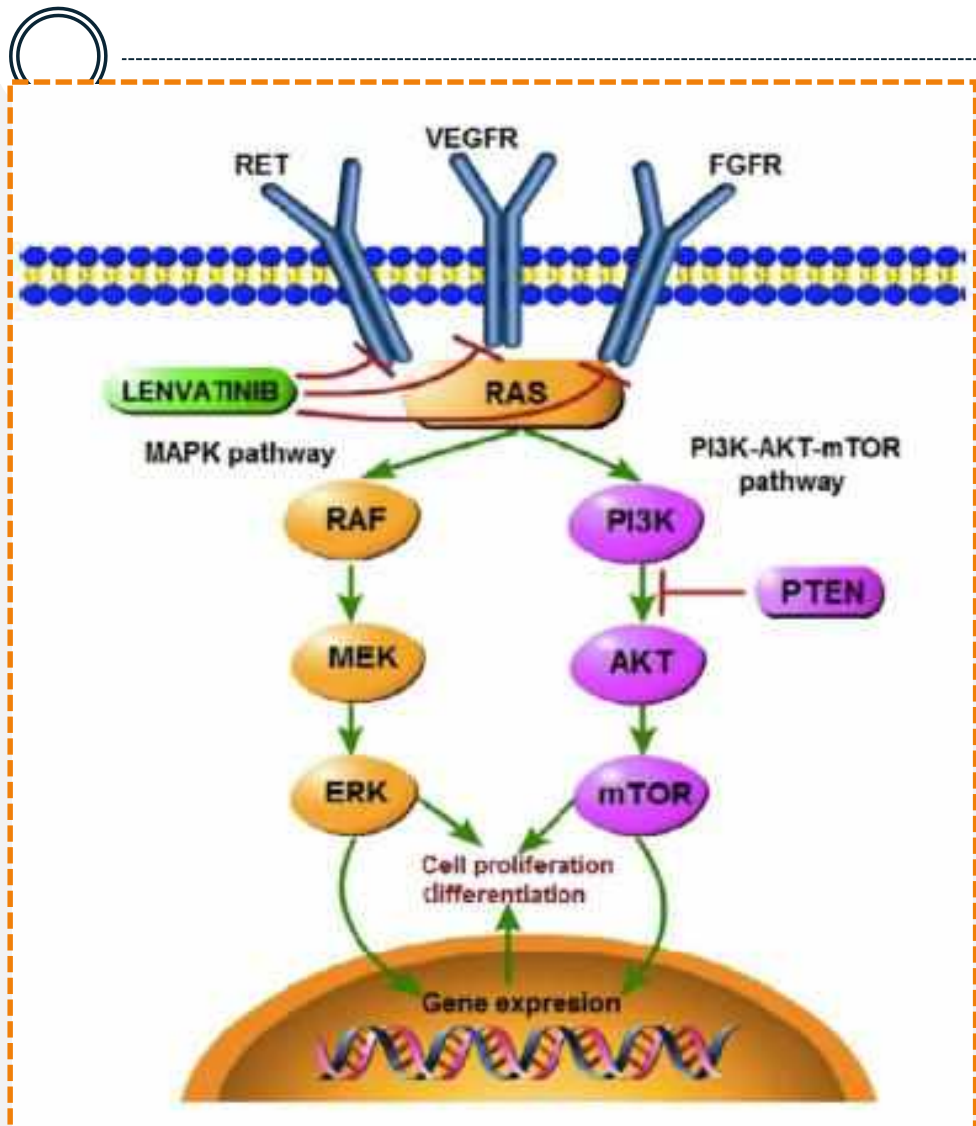
Bibliografia



- Haugen BR et al. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *THYROID* 26:1 (2016).
- Schlumberger M et al. *Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:356–358 (2014).
- Schlumberger M et al. *Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer*. *N Engl J Med* 372:621–630 (2015).
- Bible KC et al. *Protein kinase inhibitor therapy in advanced thyroid cancer: ethical challenges and potential solutions*. *Int J Endocr Oncol* 1:145–15 (2014).
- Pacini F et al. *Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies*. *J Endocrinol Invest* 41:849-876 (2018).
- Durante C. et al. *Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy*. *J Clin Endocrinol Metab* 91:8 (2006)
- Fugazzola L. et al. *2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*. *Eur Thyroid J* 8:227-245 (2019).

Meccanismo d'azione

- Blocco dell'angiogenesi tramite l'inibizione delle isoforme 1,2 e 3 del VEGFR, oltre all'inibizione delle isoforme 1-4 del FGFR
- Inibizione di recettori implicati nella crescita tumorale e nella progressione del cancro tra cui FGFR1, 2, 3 e 4, KIT e RET



Controindicazioni relative alla terapia con TKI



- Ridotta funzione cardiaca o recente IMA
- Ipertensione non controllata
- Ampia ferita aperta
- Storia di colite, diverticolite, perforazione intestinale, recente chirurgia intestinale
- Emottisi o uso di anticoagulanti
- Malnutrizione (BMI <18.5 kg/m²)