



www.associazionemedicendocrinologi.it



ITALIAN CHAPTER

16° Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with AAACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

9-12 novembre 2017

Roma

AULA LEPTIS 2

Simposio sponsorizzato 1

**Carcinoma avanzato
della tiroide
iodio-refrattario**

Moderatori:

A. Frasoldati,

A. Piovesan

Real clinical practice

S. Monti

Selezione dei pazienti
da trattare con inibitori
tirosin-kinasi

L. Locati

Gestione degli effetti
collaterali

C. Durante

Take home messages

A. Frasoldati

*con il contributo
incondizionato di
EISAI*



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



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:

MONTI: NESSUNO



Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria



ITALIAN CHAPTER



- Nata a luglio del 1949
- La nostra prima valutazione a gennaio '17 (67 anni)

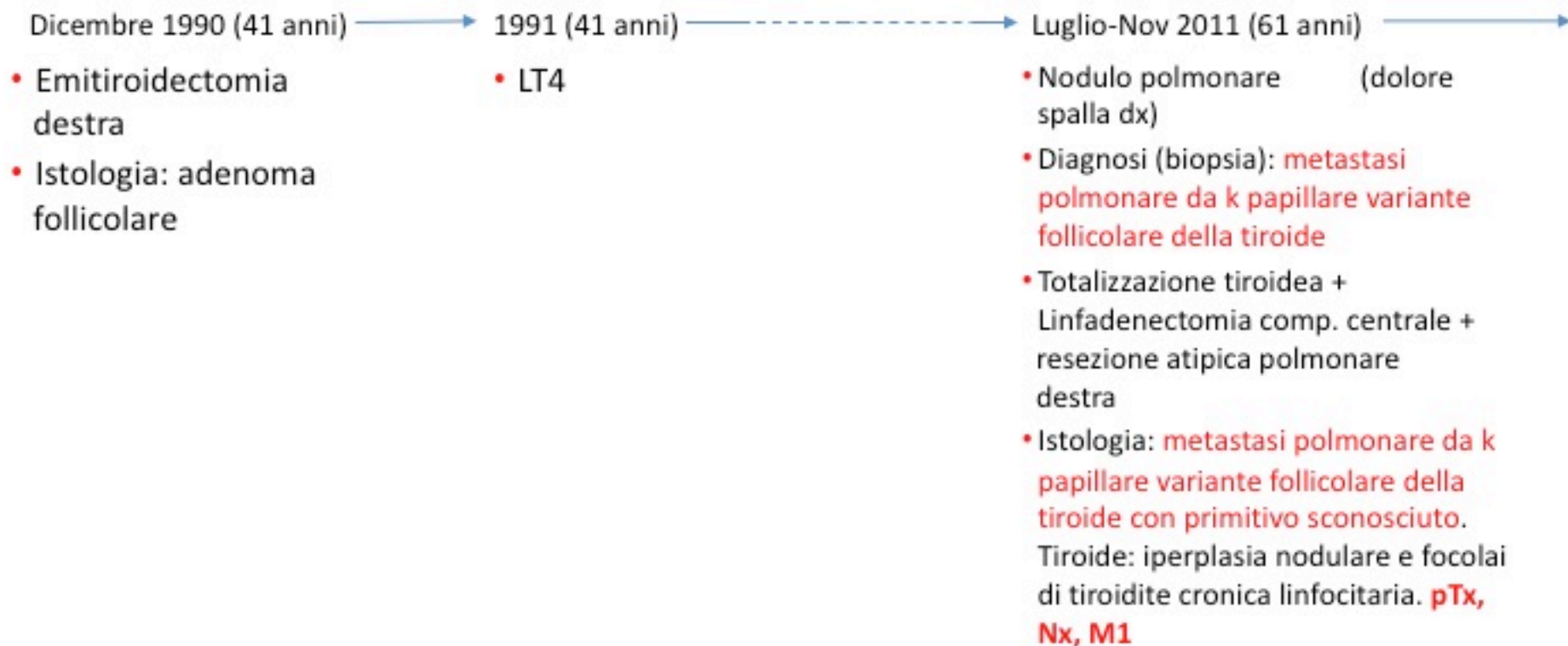


Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria

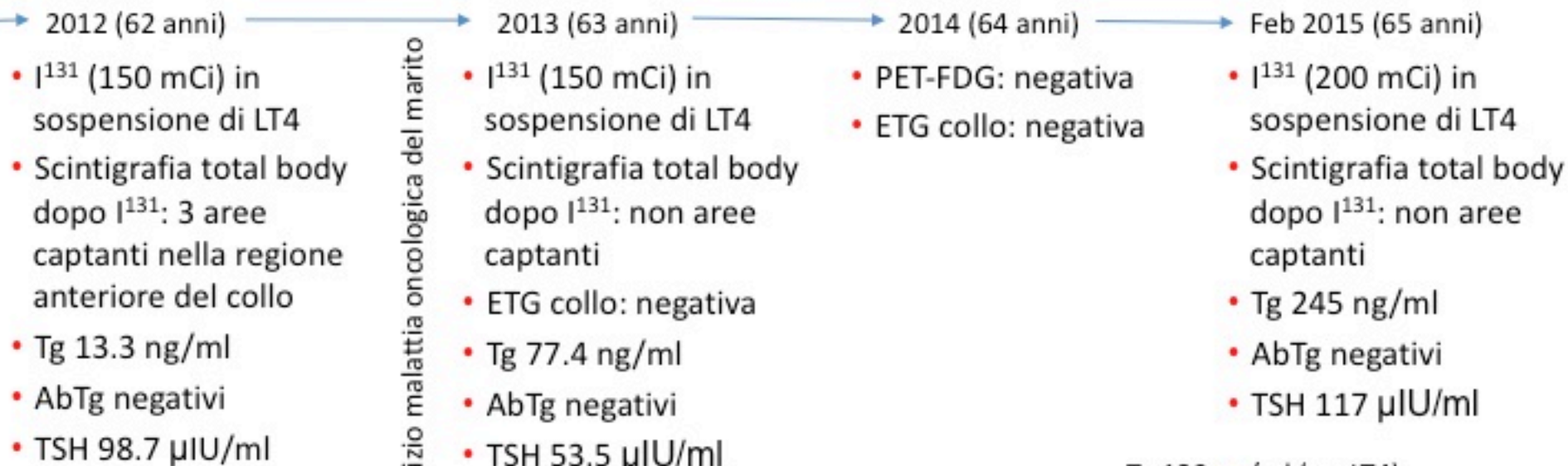


ITALIAN CHAPTER





La storia di Maria



Inizio malattia oncologica del marito

Tg 3.2 ng/ml (on-LT4)

Tg 139 ng/ml (on-LT4)

500 mCi I131

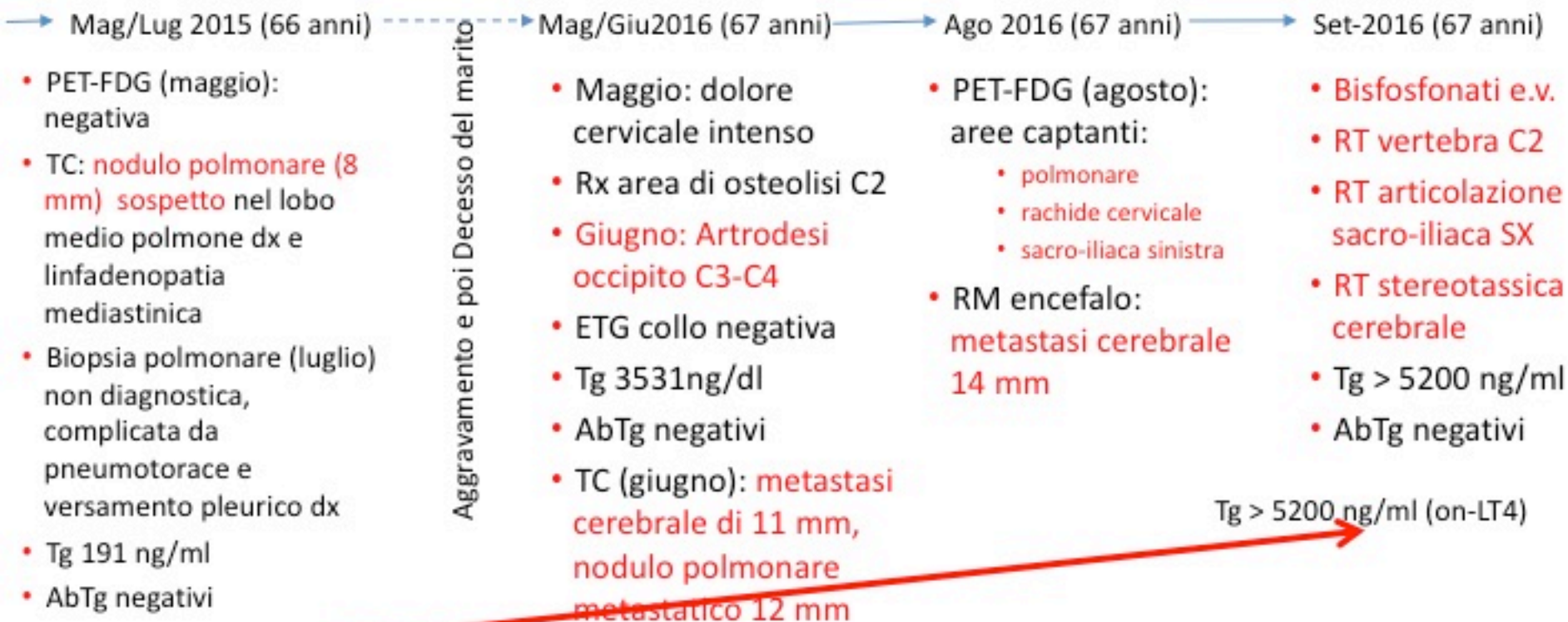


Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria



ITALIAN CHAPTER



Tg 191 ng/ml (on-LT4)

Tg > 5200 ng/ml (on-LT4)



Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria

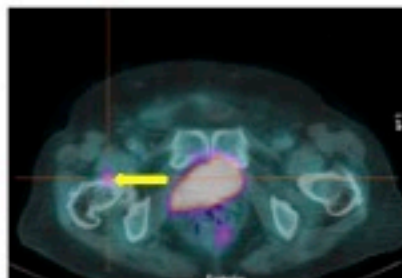
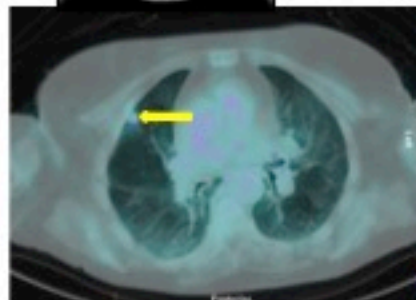
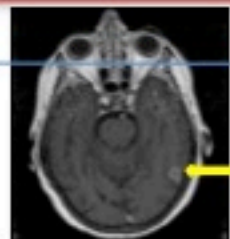


ITALIAN CHAPTER



→ Dic 2016 (67 anni)

- Metastasi cerebrale (sottocorticale lobo temporale Sx): 12 mm: STABILE
- **Polmone: multipli noduli metastatici (max 14mm) alcuni captanti alla PED-FDG: PEGGIORAMENTO**
- Lesioni scheletriche già note (lieve riduzione SUV, lieve miglioramento): PARZIALE RISPOSTA
- **Nuove lesioni scheletriche alla PET-FDG: minute focalità collo femorale destro e del grande trocantere omolaterale, in corrispondenza di alterazioni ossee prevalentemente litiche. NUOVA COMPARSA**



→ Gen 2017 (67 anni)

- ETG collo negativa
- Tg 27120 ng/ml
- AbTg negativi (< 1)
- Rivalutazione Medico Nucleare
- **Terapia:**
 - Levotiroxina 125 mcg/die,
 - Dibase 50000 U/mese
 - Pariet 20 mg/die,
 - Targin 10/5 mg 1 cp + 20/10 mg 1 cp,
 - Keppra 500 mg 1 cp x 2,
 - Cymbalta 60 mg/die



Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria



ITALIAN CHAPTER



- Nuova terapia con I^{131} ? (le metastasi sono comparse mesi dopo l'ultimo trattamento con I^{131} ; potrebbero essere iodo-captanti)?
- Indicazione al trattamento con gli inibitori di tirosin-kinasi (TKI)?
- La presenza di differenti sedi metastatiche è una controindicazione o un limite all'uso degli TKI?



Roma, 9-12 novembre 2017

16° Congresso Nazionale AME



ITALIAN CHAPTER



Selezione dei pazienti da trattare con inibitori tirosin-kinasi

Laura D. Locati

SC Oncologia Medica 3

Tumori della Testa e Collo



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Eisai



La storia di Maria



- Nuova terapia con I^{131} ? (le metastasi sono comparse 1 anno dopo l'ultimo trattamento; potrebbero essere iodo-captanti)?
- Indicazione al trattamento con gli inibitori di tirosin-kinasi (TKI)?
- La presenza di differenti sedi metastatiche è una controindicazione o un limite all'uso degli TKI?



Criteria for TKI treatment



- **Radio-iodine refractory**
 - **Progression of disease according to RECIST 1.1 (how long?)**
- ➔ **Doubling time?**



Definition of RAI-refractory DTC



- ^{131}I uptake absent in target lesions (initially or during treatment)
- Uptake is present in some lesions but not in others
- Progression during the 12 months after ^{131}I treatment
- Discussion: persistent disease after the administration of a cumulative activity of 600 mCi ^{131}I . Should ^{131}I treatment be given again?



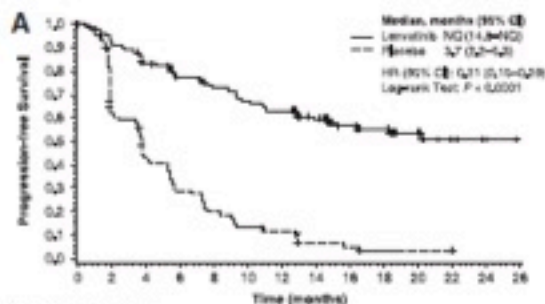
Efficacy of lenvatinib by RAI-refractory criteria



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

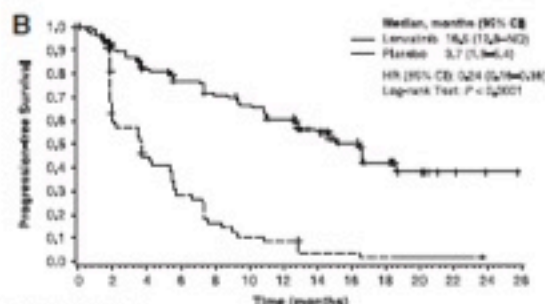
No uptake



Number of patients at risk:

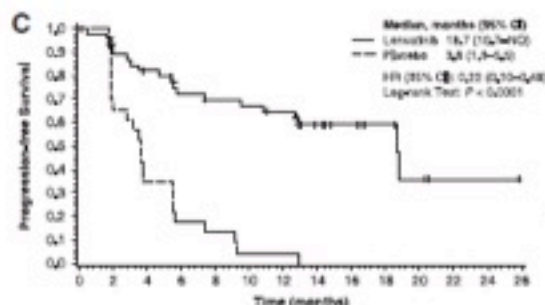
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Lenvatinib	174	156	150	135	114	105	98	87	87	80	71	51	3	0
Placebo	101	59	39	26	18	12	10	4	3	1	1	1	0	0

Disease progression



Number of patients at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26		
Lenvatinib	102	121	113	102	91	84	76	68	58	48	38	28	18	8	2	0
Placebo	80	42	30	19	11	7	6	2	2	1	1	1	0	0	0	0



Number of patients at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Lenvatinib	50	39	35	29	27	26	24	14	10	8	3	1	1	0
Placebo	23	15	8	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0

RAI exposure > 600 mCi



Activity of lenvatinib by RAI-refractory criteria



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

TABLE 2. SUMMARY OF TUMOR RESPONSE BY RR-DTC CRITERIA

<i>Response, n (%)</i>	<i>No RAI uptake</i>		<i>Disease progression despite RAI avidity</i>		<i>Extensive RAI exposure</i>	
	<i>Lenvatinib (n=174)</i>	<i>Placebo (n=101)</i>	<i>Lenvatinib (n=155)</i>	<i>Placebo (n=80)</i>	<i>Lenvatinib (n=50)</i>	<i>Placebo (n=23)</i>
ORR	125 (71.8)	2 (2.0)	93 (60.0)	1 (1.3)	28 (56.0)	0
Best overall response						
Complete response	3 (1.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
Partial response	122 (70.1)	2 (2.0)	91 (58.7)	1 (1.3)	28 (56.0)	0
Stable disease	30 (17.2)	57 (56.4)	41 (26.5)	43 (53.8)	13 (26.0)	13 (56.5)
Progressive disease	13 (7.5)	38 (37.6)	13 (8.4)	33 (41.3)	3 (6.0)	10 (43.5)
Not evaluable	1 (0.6)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0	0
Unknown	5 (2.9)	3 (3.0)	7 (4.5)	2 (2.5)	6 (12.0)	0

ORR, objective response rate.



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

How progression of disease should be assessed?

- 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





Doubling time of DTC lung lesion and survival



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

Relationship between percentage increase in largest tumor diameter and corresponding diameter doubling time.

Increase in largest tumor diameter per year, %	Size of metastatic focus, cm (1 cm in diameter at baseline)	Corresponding diameter doubling time, years
20%	1.2	3.8
30%	1.3	2.7
40%	1.4	2.1
50%	1.5	1.7
75%	1.8	1.2
100%	2.0	1.0

TABLE 5. OS From the Time the Dominant Lung Nodule Crossed the 1-cm Point According to midDT

midDT	OS	
	5-Year	10-Year
≤1 y	19.4 %	10.2%
1-2 y	45.2%	11.5%
2-3 y	52.5%	-
3-4 y	80.2%	80.2%
≥4 y	85.6%	57.5%
Negative	52.3%	-

Abbreviations: midDT, average tumor volume doubling time; OS, overall survival; y, years.

<http://www.kuma-h.or.jp/english/>; Tuttle RM, 2017; Sabra MM, Cancer 2017



Roma, 9-12 novembre 2017

Outcome	Lenvatinib (N= 261)	Placebo (N= 131)	Hazard Ratio†	Odds Ratio (95% CI)
Progression-free survival				
Primary analysis, IRR and ITT populations‡				
Median (95% CI) — mo	18.3 (15.1–NE)	3.6 (2.2–3.7)	0.21 (0.14–0.31)§	
Rate — % (95% CI)				
6 mo	77.5 (71.7–82.3)	25.4 (18.0–33.6)		
12 mo	63.0 (56.5–68.9)	10.5 (5.7–16.9)		
18 mo	51.1 (43.3–58.3)	3.8 (1.1–9.2)		
24 mo	44.3 (35.1–53.1)	NE		
Prespecified sensitivity analyses				
Investigator assessment, ITT population — mo			0.24 (0.16–0.35)§	
Median	16.6	3.7		
95% CI	14.8–NE	3.5–5.4		
IRR population — mo¶			0.22 (0.15–0.32)§	
Median	16.6	3.6		
95% CI	14.8–20.3	2.2–3.7		
Secondary efficacy end points				
Overall survival, RPSFT adjusted, ITT population			0.62 (0.40–1.00)‖	
Median (95% CI) — mo	NE (22.0–NE)	NE (14.3–NE)		
Rate, RPSFT adjusted — % (95% CI)				
6 mo	90.7 (86.4–93.7)	85.3 (78.0–90.4)		
12 mo	81.6 (76.2–85.8)	70.0 (57.1–79.7)		
18 mo	72.3 (65.7–77.9)	63.0 (44.3–76.9)		
24 mo	58.2 (46.0–68.6)	NE		
Response rate — no. (%)***	169 (64.8)	2 (1.5)		28.87 (12.46–66.86)‡‡
Complete response	4 (1.5)	0		
Partial response	165 (63.2)	2 (1.5)		
Stable disease	60 (23.0)	71 (54.2)		
Durable stable disease ≥23 wk	40 (15.3)	39 (29.8)		
Progressive disease	18 (6.9)	52 (39.7)		
Could not be evaluated	14 (5.4)	6 (4.6)		
Exploratory efficacy end points				
Disease-control rate — no. (%)††	229 (87.7)	73 (55.7)		5.05 (2.98–8.54)§
Clinical-benefit rate — no. (%)§§	209 (80.1)	41 (31.3)		7.63 (4.55–12.79)§
Time to first objective response — mo				
Median	2.0	5.6		
95% CI	1.9–3.5	1.8–9.4		



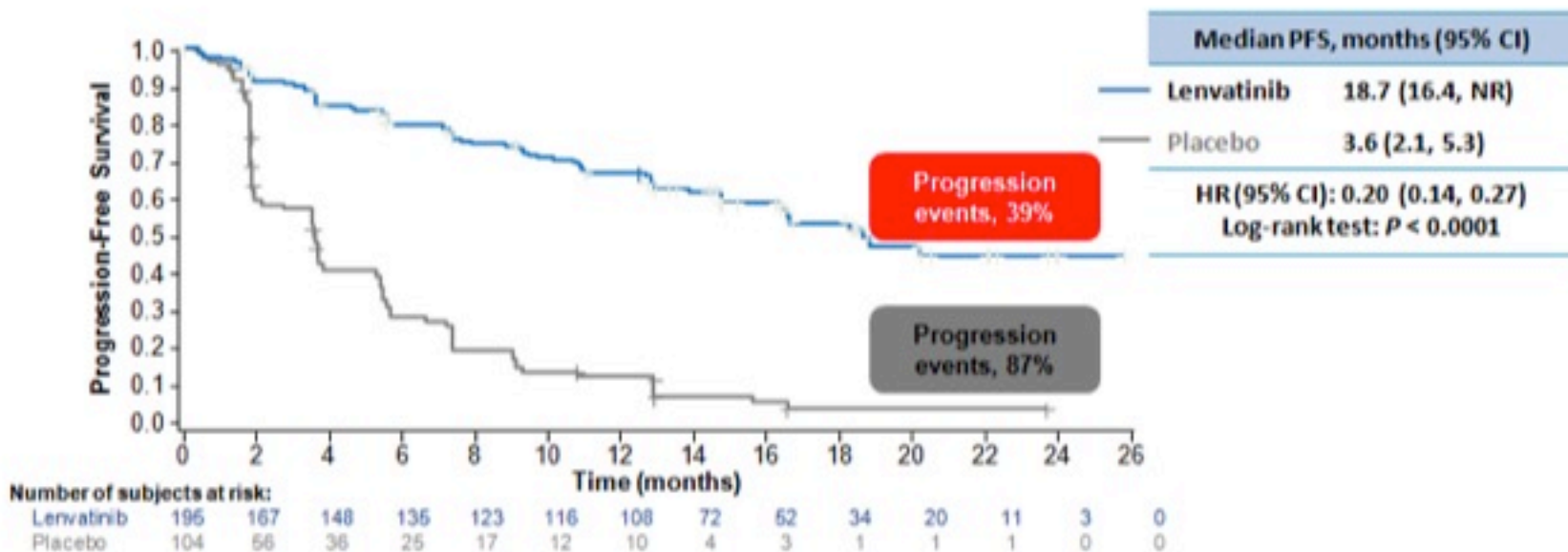
ITALIAN CHAPTER



Increase of PFS with lenvatinib



None

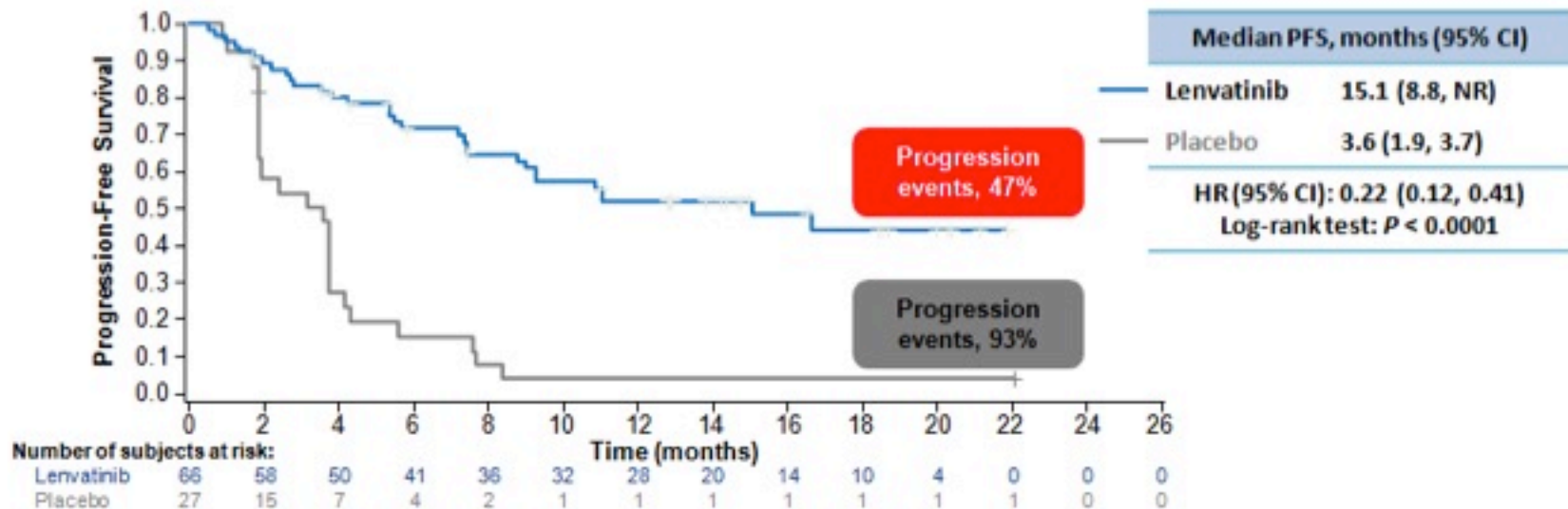




PFS and previous TKI treatment



One line



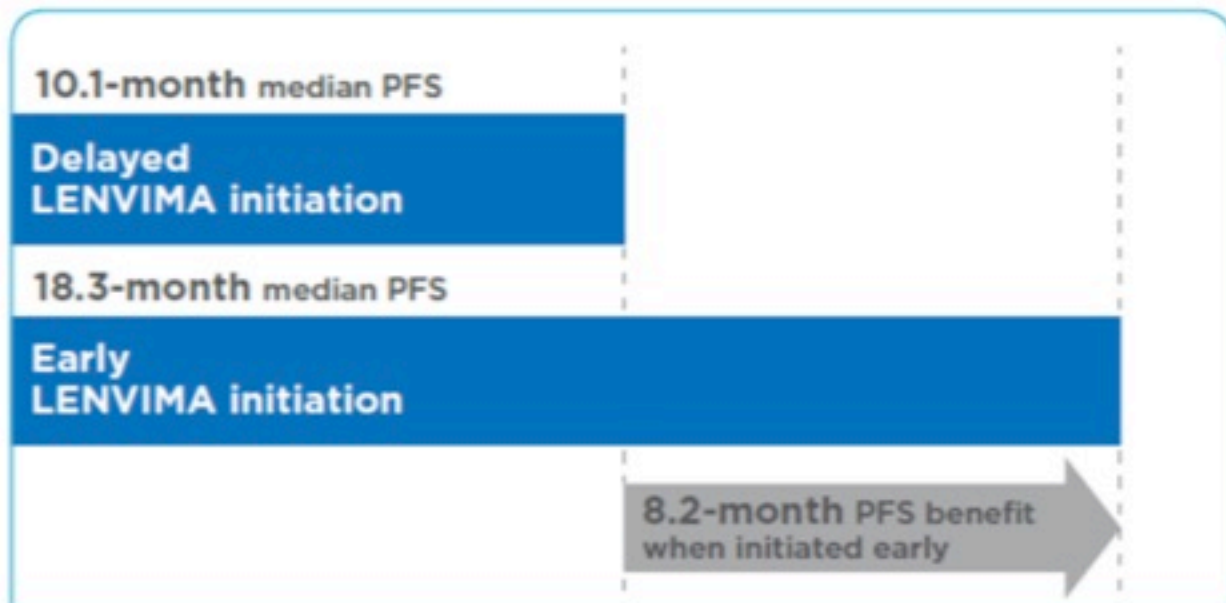
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached;
PFS, progression-free survival.



Systemic treatment should not be delayed!



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





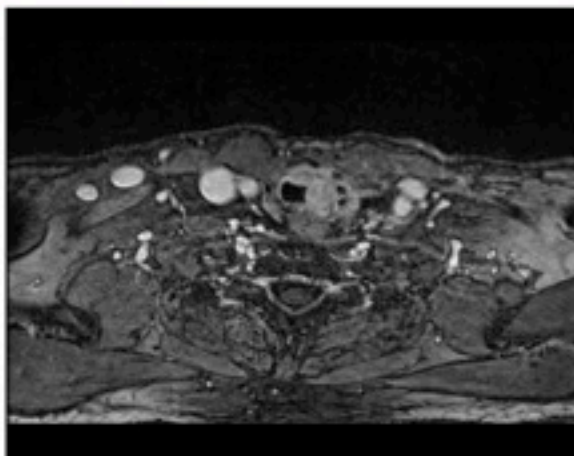
Potentially higher risk of toxicities!



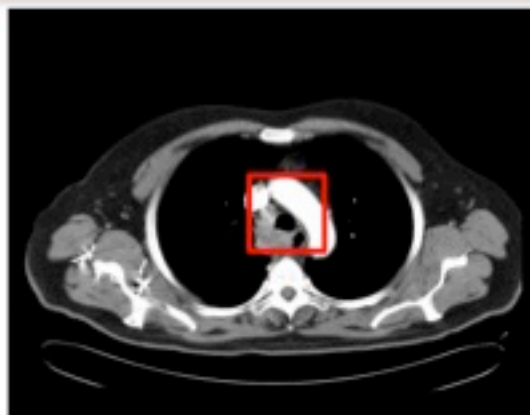
Case 1



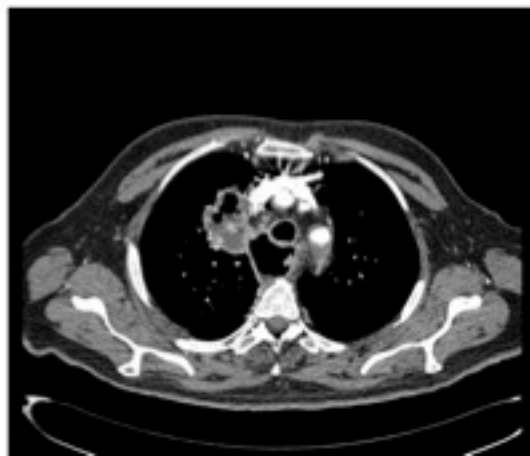
Case 2



Case 3



Case 4





Roma, 9-12 novembre 2017

Predictive factors for lenvatinib activity



ITALIAN CHAPTER



- **Performance status**
- **Age**
- **Tumor burden**
- **Time to progression**
- **Site of disease**



Performance status (PS)



- PS is a global measure of a patient's functional capacity
- Different scales: Karnofsky Performance Status (KPS); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Palliative Performance Scale (PPS)
- KPS significant predicts survival of patients with advanced cancer
- KPS 30-40 correlating with median 7-week life expectancy
- KPS 10-20 with median 2-week life expectancy in cancer patients
- ECOG PS is predictive of survival in both advanced and terminal cancer
- Less interobserver variability



ECOG and KPS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

- 100: Normal, no complaints or evidence of disease
- 90: Able to perform normal activity; minor signs and symptoms of disease
- 80: Able to perform normal activity with effort; some signs and symptoms of disease
- 70: Cares for self, unable to perform normal activity or to do active work
- 60: Requires occasional assistance but is able to care for most of own needs
- 50: Requires considerable assistance and frequent medical care
- 40: Requires special care and assistance; disabled
- 30: Hospitalisation indicated, although death not imminent; severely disabled
- 20: Hospitalisation necessary; active supportive treatment required, very sick
- 10: Fatal processes progressing rapidly; moribund
- 0: Dead



Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer



Table 2. Univariate and Multivariate Analyses of Potential Factors Associated With PFS

Parameter	Univariate Analysis			Multivariate Analysis ^a		
	HR ^b	95% CI	P Value ^b	HR	95% CI	P Value ^{a,b}
Age (\leq vs $>$ 65 y)	0.79	0.54–1.17	.24			
Sex (male vs female)	1.26	0.86–1.84	.24			
Baseline body weight ($<$ vs \geq median)	1.59	1.08–2.33	.02	1.55	1.03–2.32	.004
Baseline ECOG performance status ($<$ vs \geq 1)	0.50	0.34–0.74	$< .01$	0.63	0.41–0.96	.03
Histology (follicular vs papillary)	0.64	0.43–0.97	.04	0.69	0.45–1.07	.10
Prior VEGF-targeted therapy (0 vs 1)	0.75	0.49–1.14	.18	0.86	0.55–1.34	.49
Baseline tumor size ($<$ vs \geq median)	0.49	0.33–0.72	$< .01$	0.61	0.40–0.94	.03
Percentage tumor reduction, wk 8 ($<$ vs \geq median)	1.67	1.11–2.50	.01	1.49	0.98–2.26	.06

^a Multivariate analysis includes only factors with $P < .2$ from univariate analyses.

^b HRs and P values were estimated with Cox proportional hazard models.

Real life data with lenvatinib



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

	N° evaluable patients	Best tumor response	Median PFS, months
France, Berdelou [§]	ECOG PS ≥ 2 5% vs 16%		10
Italy, Prof. Elisei*	37	14% PR	8.63 (95% CI 7.30-10.7)
Italy, Elite	80	NR	NR

*Courtesy of Prof.ssa Elisei (unpublished data); § Thyroid, 2017

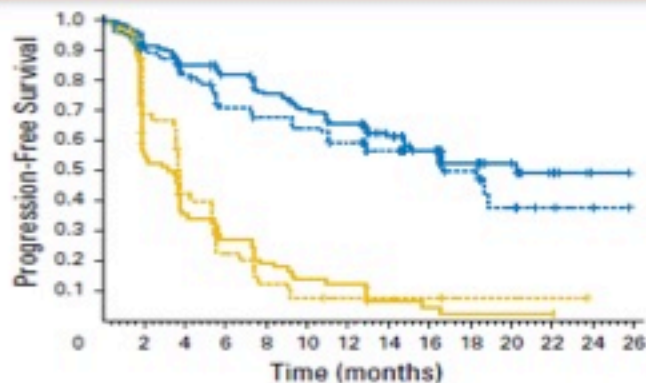


Patients > 65 yo (39.8%) and outcome with lenvatinib



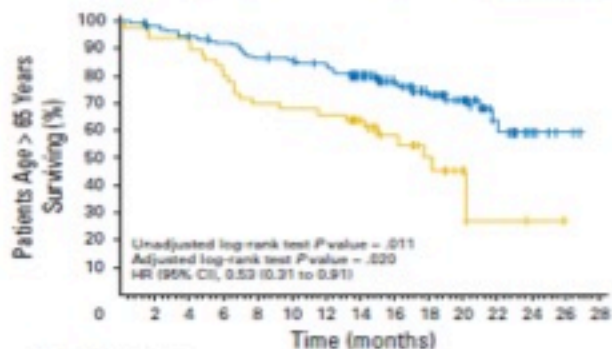
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Patients age < 65 years Median, months (95% CI) Lenvatinib 20.2 (14.8 to NE) Placebo 3.2 (1.9 to 3.7) HR (95% CI), 0.19 (0.12 to 0.27) Log-rank test: P < .001	Patients age > 65 years Median, months (95% CI) Lenvatinib 16.7 (11.0 to NE) Placebo 3.7 (3.5 to 5.8) HR (95% CI), 0.27 (0.17 to 0.43) Log-rank test: P < .001
---	---

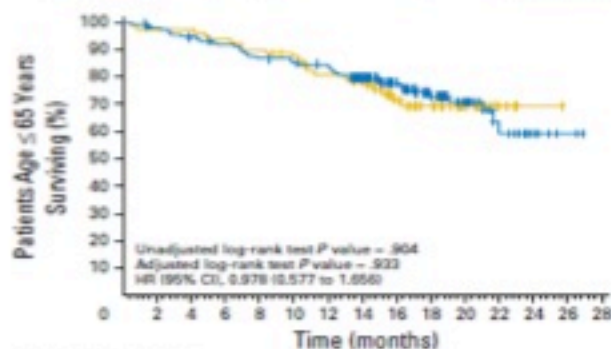
Treatment	Total	Treatment Failure	Censored	Median, months (95% CI)
Lenvatinib	106	31	75	NE (22.1 to NE)
Placebo	60	25	25	16.4 (12.3 to 20.3)



No. of patients at risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Lenvatinib	106	98	95	91	88	82	79	67	42	21	24	8	4	1
Placebo	60	47	47	42	35	34	30	26	16	11	7	2	1	0

Treatment	Total	Treatment Failure	Censored	Median, months (95% CI)
Lenvatinib	155	40	115	NE (22.0 to NE)
Placebo	81	22	59	NE (NE to NE)



No. of patients at risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Lenvatinib	155	150	146	139	131	129	124	102	70	47	31	16	6	2
Placebo	81	79	79	76	73	69	62	52	37	28	16	6	1	0



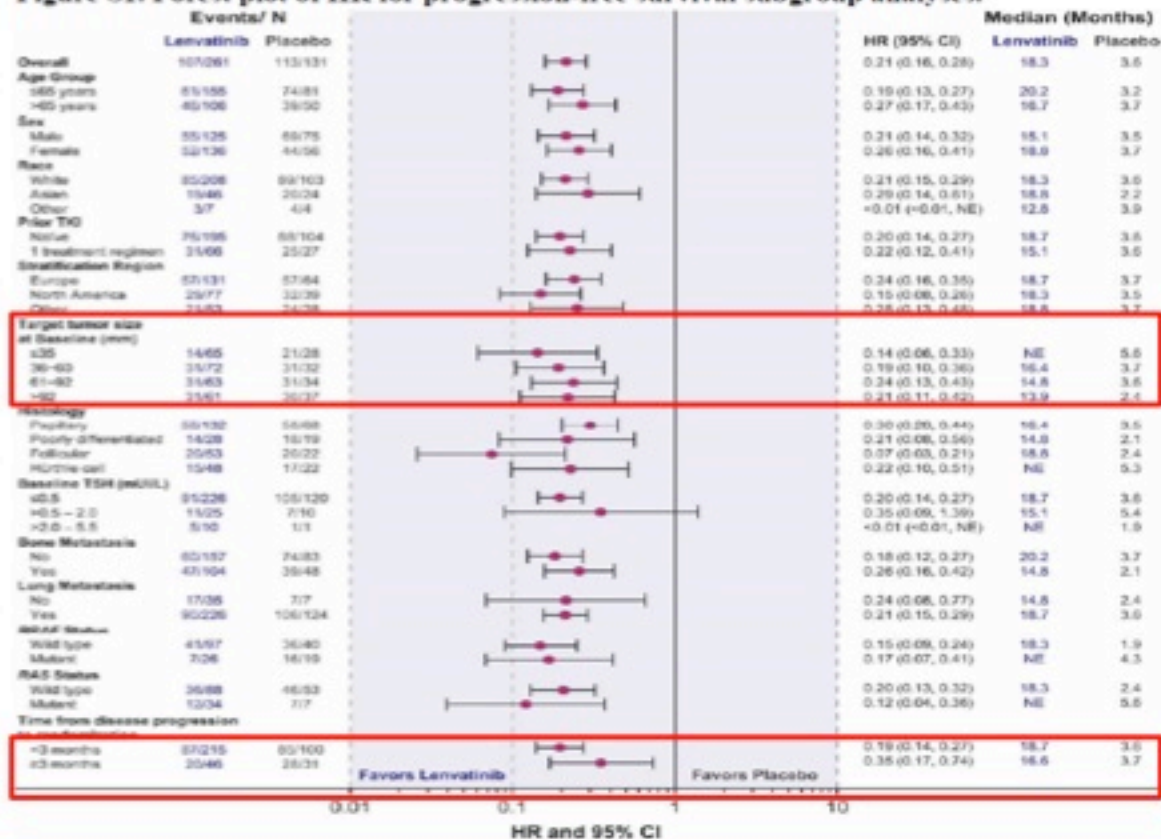
Roma, 9-12 novembre 2017

PFS is lower in large tumor burden



ITALIAN CHAPTER

Figure S1. Forest plot of HR for progression-free survival subgroup analyses.





Site of disease and lenvatinib activity

**Table 1.** Percentage Change From Baseline in Sum of Target Lesion Diameter by Metastasis Site

Metastasis Site	Lenvatinib		Placebo		P Value
	n	Mean Maximum Change, %	n	Mean Maximum Change, %	
Lung	189	-45.9	103	2.7	<.0001
Liver	14	-35.6	12	5.1	<.0001
Lymph node	119	-47.5	55	-2.9	<.0001
Bone	34	-10.7	16	6.5	.0021

However, in certain other settings, such as in patients with high risk for tracheoesophageal fistula or bowel rupture, or in those already severely cachectic, any anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy such as lenvatinib may be relatively contraindicated.



Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria

Riprendiamo il caso



ITALIAN CHAPTER



- Nata a luglio del 1949
- Maria ha 67 anni (gennaio '17)
- Fortemente motivata nel fare "qualcosa per il suo tumore"
- Affetta da carcinoma papillare, variante follicolare, della tiroide (pTx, Nx, M1), plurimetastatico (cerebrale, polmonare, osseo), in progressione
- Lamenta dolore al rachide cervicale e anca sx, sede delle metastasi ossee, già trattate con RT
- Anamnesi, oltre quella tiroidea: n.d.r.
- Terapia:
 - Levotiroxina cp 125 mcg/die
 - Colecalciferolo 50000 U/mese
 - Pantoprazolo 20 mg/die
 - Oxycodone/naloxone 10/5 mg 1 cp + 20/10 mg 1 cp
 - Levetiracetam 500 mg 1 cp x 2
 - Duloxetina 60 mg



Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria



- A gennaio '17: Maria è candidata al trattamento con Lenvatinib
- Informazioni alla paziente sul trattamento
- Valutazione pre-trattamento



La storia di Maria



Valutazione pretrattamento con Lenvatinib

- Peso corporeo
- Monitoraggio P.A.
- Valutazione cardiologica
- ECG (intervallo QT)
- Visita odontoiatrica
- Valutazione di callosità e aree ipercheratosiche mani e piedi
- Emocromo
- Elettroliti
- Funzione renale
- Funzione epatiche
- Esame urine
- Proteinuria
- Ormoni tiroidei



La storia di Maria



Valutazione pretrattamento con Lenvatinib

- Peso corporeo: **68 kg**
- Monitoraggio P.A.: **145/90 ***
- Videat cardiologico: **OK, FC 94 bpm****
- ECG (intervallo QT): **OK**
- Visita odontoiatrica: **OK**
- Valutazione di callosità e aree ipercheratosiche mani e piedi:
rimozioni di callosità pianta piedi
- *** Ramipril 2,5 mg/die**
(aumentare in base a PA)
- **** Atenololo 50 mg/die**
- Emocromo: **OK**
- Elettroliti: **OK**
- Funzione renale: **OK**
- Funzione epatica: **OK**
- Esame urine: **OK**
- Proteinuria: **OK**
- Ormoni tiroidei:
 - **TSH 0.01 µIU/ml**
 - **FT4 1.1 ng/dl**
 - **Tg 27120 ng/ml**
 - **AbTg < 1 (negativi)**



La storia di Maria



A febbraio '17 inizia Lenvatinib 24 mg/die

Restante terapia:

- Levotiroxina cp 125 mcg/die
- Colecalciferolo 50000 U/mese
- Pantoprazolo 20 mg/die
- Oxycodone/naloxone 10/5 mg 1 cp + 20/10 mg 1 cp
- Levetiracetam 500 mg 1 cp x 2
- Duloxetina 60 mg
- Ramipril 2,5 mg/die
- Atenololo 50 mg/die



Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria



ITALIAN CHAPTER



LENVIMA®

Guida alla terapia

Brochure informativa destinata ai pazienti
per il trattamento con LENVIMA®



hvc
human health care



Roma, 9-12 novembre 2017

La storia di Maria



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:

LENVIMA®

Guida alla terapia

Brochure informativa destinata ai pazienti per il trattamento con LENVIMA®



lbb
Lombardini Biotech

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 e pressione sistolica > 160 mmHg)
- ▶ Feci nere, picce o miste a sangue oppure emissione di sangue con la tosse
- ▶ Sensazione di intorpidimento o debolezza a una metà del corpo, forte mal di testa, crisi convulsive, difficoltà a parlare, disturbi della 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

Giorno	Data	Assunzione della terapia	Dosaggio	Condizioni generali	Pressione arteriosa (mmHg)	Pressione polmonare (mmHg)	Altri	Descrizione degli effetti indesiderati (classi 1, 2, 3 e 4 secondo NCI)
Marzo	1	<input type="checkbox"/>	... 400 mg ... 4 x 100 mg	<input type="checkbox"/>				
	2	<input type="checkbox"/>	... 400 mg ... 4 x 100 mg	<input type="checkbox"/>				
	3	<input type="checkbox"/>	... 400 mg ... 4 x 100 mg	<input type="checkbox"/>				
	4	<input type="checkbox"/>	... 400 mg ... 4 x 100 mg	<input type="checkbox"/>				
	5	<input type="checkbox"/>	... 400 mg ... 4 x 100 mg	<input type="checkbox"/>				
	6	<input type="checkbox"/>	... 400 mg ... 4 x 100 mg	<input type="checkbox"/>				
	7	<input type="checkbox"/>	... 400 mg ... 4 x 100 mg	<input type="checkbox"/>				



Indicazioni alla paziente

- Informazione sugli eventuali effetti collaterali
- Monitoraggio domiciliare della P.A. (con indicazioni ad aumentare la terapia se elevata)
- Se diarrea, assumere Loperamide (2 cp, ripetibili fino a 8 cp die); contattare Medico
- Se nausea e vomito, assumere Metoclopramide (os/i.m), idratare; contattare Medico
- Prevenzione mucosite:
 - adeguata Igiene orale (spazzolino a setole morbide).
 - sciacqui con acqua e bicarbonato più volte die.
- Prevenzione Sindrome Mani-piedi:
 - Mantenere la cute di mani e piedi idratata
 - Utilizzare creme 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
 - In caso di lesioni cutanee, non ulcerate, usare crema cheratolitiche a base di urea



Dopo 7 giorni dall'inizio di Lenvatinib 24 mg/die

Terapia:

- Levotiroxina cp 125 mcg/die
- Colecalciferolo 50000 U/mese
- Pantoprazolo 20 mg/die
- Oxycodone/naloxone 10/5 mg 1 cp + 20/10 mg 1 cp
- Levetiracetam 500 mg 1 cp x 2
- Duloxetina 60 mg
- **Ramipril 7,5 mg/die**
- Atenololo 50 mg/die

- **Incremento della PA: 150/90**
- FC 73 bpm, ritmica
- **Mucosite (lieve bruciore)***
- **Astenia**
- Dolori ossei invariati

*Mucosite:

- **si ribadisce adeguata igiene orale**
- **sciacqui con acqua e bicarbonato più volte die**
- **Farigel bust, applicare 3-4 volte/die**
- **se peggiora contattare Medico**



La storia di Maria



Dopo 30 giorni dall'inizio di Lenvatinib 24 mg/die

- **Progressivo incremento della terapia anti-ipertensiva**, che ora sembra adeguata
- **Terapia:**
 - Levotiroxina cp 125 mcg/die
 - Colecalciferolo 50000 U/mese
 - Pantoprazolo 20 mg/die
 - Oxidone/naloxone 10/5 mg 1 cp + 20/10 mg 1 cp
 - Levetiracetam 500 mg 1 cp x 2
 - Duloxetina 60 mg
 - Ramipril 10 mg/die
 - Amlodipina 10 mg/die
 - Atenololo 100 mg/die
- PA: 130/80
- ECG: normale
- FC 68 bpm, ritmica
- Esami (emocromo, elettroliti, proteinuria, ecc): OK
- **Mucosite invariata**
- **Astenia intensa (peggiorata)**
- **2 distinti episodi di diarrea, risolti con loperamide 2 cp**
- **comparsa di disfonia**
- **comparsa sindrome mano-piede**



Roma, 9-12 novembre 2017

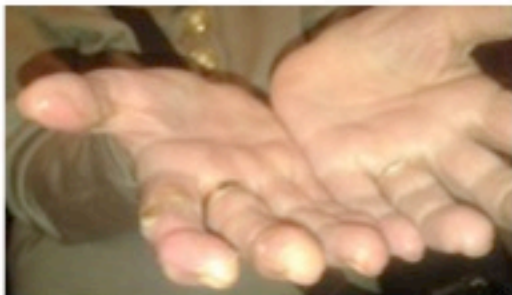
La storia di Maria



ITALIAN CHAPTER



Sindrome mano-piede





La storia di Maria



Maria presenta numerosi “effetti tossici” da Lenvatinib dopo un mese di trattamento:

- ipertensione arteriosa, controllata ma con poli-trattamento farmacologico
- 2 episodi di diarrea, comunque controllati con loperamide
- mucosite
- astenia intensa
- disfonia
- sindrome mano-piede

Che fare?



La storia di Maria



- Dobbiamo sospendere il Lenvatinib?
- È ragionevole ridurre il dosaggio di Lenvatinib?
- Possiamo migliorare il controllo sintomatico della tossicità?



Gestione degli effetti collaterali

Cosimo Durante

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
Università di Roma Sapienza

cosimo.durante@uniroma1.it



Conflitti di interesse

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 (2016)**



Roma, 9-12 novembre 2017

Gestione effetti collaterali



ITALIAN CHAPTER



PRIMA DELLA TERAPIA

✓ *Verifica tossicità attese*

DURANTE LA TERAPIA



Lenvatinib

	Tutti i gradi (%)
Ipertensione arteriosa	67.8
Diarrea	59.4
Astenia	59.0
Anoressia	50.2
Calo ponderale	46.4
Nausea	41.0
Mucosite	35.6
Sindrome mani/piedi	31.8
Proteinuria	31.0



Lenvatinib

Tutti i gradi (%)

Ipertensione arteriosa	67.8
Diarrea	59.4
Astenia	59.0
Anoressia	50.2
Calo ponderale	46.4
Nausea	41.0
Mucosite	35.6
Sindrome mani/piedi	31.8
Proteinuria	31.0

**La Signora
Maria**



Gestione effetti collaterali



PRIMA DELLA TERAPIA

- ✓ *Verifica tossicità attese*
- ✓ *Controllo interazioni farmacologiche*

DURANTE LA TERAPIA





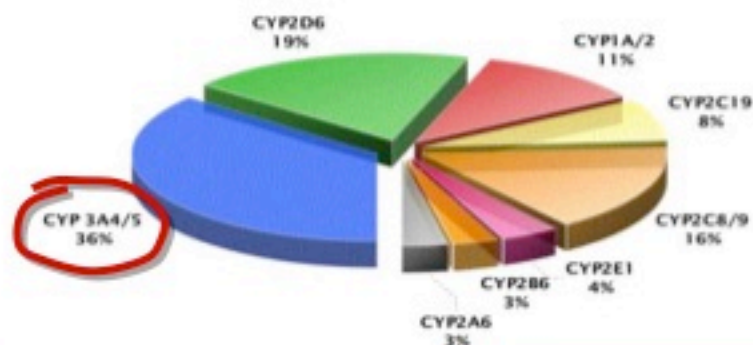
Interazioni farmacologiche

Lenvatinib è metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

- ***Inibitori del citocromo***
possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del lenvatinib, favorendone la **tossicità**
- ***Induttori del citocromo***
possono diminuire le concentrazioni plasmatiche del lenvatinib, determinando una **ridotta efficacia**



Gestione effetti collaterali



CYP3A4 inducers	CYP3A4 inhibitors	CYP3A4 substrates
Dexamethasone	Calcium channel blockers: amiodarone, verapamil	Statins: atorvastatin, lovastatin, and simvastatin (not pravastatin) (not rosuvastatin)
Anticonvulsants: phenytoin, carbamazepine	Azole antifungals: itraconazole, voriconazole, and ketoconazole	Calcium channel blockers: amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, and verapamil
Phenobarbital		
Rifampin	Macrolide antibiotics: erythromycin, and clarithromycin (not azithromycin)	
St. John's wort		
HIV antivirals: nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: efavirenz, and nevirapine	HIV antivirals: protease inhibitors: indinavir, nelfinavir, and ritonavir	
Pioglitazone		



Cosa fare?

- Anamnesi farmacologica
- Farmaci concomitanti metabolizzati dal CYP3A4 dovrebbero essere **evitati** o **sostituiti** con un altro farmaco
- Se non possono essere evitati o sostituiti:
 - *considerare una **riduzione di dose del lenvatinib***
 - *monitorare attentamente i pazienti*



Roma, 9-12 novembre 2017

Gestione effetti collaterali



ITALIAN CHAPTER



Patient Regimen

Clear All

lenvatinib

levothyroxine

• Levothyroxine T4

vitamin d

• cholecalciferol

rabeprazole

oxycodone/naloxone

levetiracetam

duloxetine

ramipril

atenolol

Monitor Closely

duloxetine + oxycodone

duloxetine will increase the level or effect of oxycodone by affecting hepatic enzyme CYP2D6 metabolism. Use Caution/Monitor.

Minor

rabeprazole + levothyroxine

rabeprazole decreases levels of levothyroxine by increasing gastric pH. Applies only to oral form of both agents. Minor/Significance Unknown. Conflicting evidence regarding this interaction exists.

2 Interaction Found

La Signora
Maria

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>



PRIMA DELLA TERAPIA

- ✓ *Verifica tossicità attese*
- ✓ *Controllo interazioni farmacologiche*
- ✓ *Prevenzione effetti collaterali*

DURANTE LA TERAPIA





Iperensione arteriosa. Cosa fare?

- Prima di iniziare lenvatinib:
 - Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
 - Obiettivo pressorio < 140/90 mmHg



PRIMA DELLA TERAPIA

- ✓ *Verifica tossicità attese*
- ✓ *Controllo interazioni farmacologiche*
- ✓ *Prevenzione effetti collaterali*

DURANTE LA TERAPIA

- ✓ *Sorveglianza effetti collaterali*
- ✓ *Trattamento effetti collaterali*



Iperensione arteriosa. Sorveglianza?

- Dopo l'inizio del lenvatinib:
 - Monitoraggio quotidiano della pressione arteriosa, con report settimanali al medico curante
 - In caso di valori pressori **a target** (< 140/90 mmHg) e **stabili**, continuare il monitoraggio pressorio ed inviare report mensili al medico curante
 - In caso di valori pressori non a target (> 140/90 mmHg) iniziare od ottimizzare terapia anti-ipertensiva



Iperensione arteriosa. Trattamento?

- Farmaci di prima linea: ACE inibitori, sartani o beta-bloccanti (*questi farmaci non sono metabolizzati dal CYP3A4*)
- Alcuni calcio-antagonisti (es.: amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamil), sono substrati/inibitori del CYP3A4 e dovrebbero essere usati con cautela

La Signora Maria



Iperensione arteriosa. Trattamento?

In caso di **tossicità di grado \geq III** (PAS \geq 160 mmHg, PAD \geq 100 mmHg):

- a) sospendere lenvatinib
- b) correggere pressione arteriosa
- c) reintrodurre lenvatinib a dosaggio ridotto



PRIMA DELLA TERAPIA

- ✓ *Verifica tossicità attese*
- ✓ *Controllo interazioni farmacologiche*
- ✓ *Prevenzione effetti collaterali*

DURANTE LA TERAPIA

- ✓ *Sorveglianza effetti collaterali*
- ✓ *Trattamento effetti collaterali*



La storia di Maria

Riprendiamo il caso dalla stessa diapo

Dopo 30 giorni dall'inizio di Lenvatinib 24 mg/die

- Progressivo incremento della terapia anti-ipertensiva, che ora sembra adeguata
- Terapia:
 - Levotiroxina cp 125 mcg/die
 - Colecalciferolo 50000 U/mese
 - Pantoprazolo 20 mg/die
 - Oxidone/naloxone 10/5 mg 1 cp + 20/10 mg 1 cp
 - Levetiracetam 500 mg 1 cp x 2
 - Duloxetina 60 mg
 - Ramipril 10 mg/die
 - Amlodipina 10 mg/die
 - Atenololo 100 mg/die
- PA: 130/80
- ECG: normale
- FC 68 bpm, ritmica
- Esami (emocromo, elettroliti, proteinuria, ecc): OK
- Mucosite invariata
- Astenia intensa (peggiolata)
- 2 distinti episodi di diarrea risolti con loperamide 2 cp
- Comparsa di disfonia
- Comparsa sindrome mano-piede
- Dolori ossei lievemente migliorati
- Tireoglobulina 10270 ng/ml (vs 27120)



La storia di Maria



Durante il secondo mese di trattamento

- Progressiva riduzione del lenvatinib: 20 mg e poi 14 mg/die
- Monitoraggio PA: OK
- Terapia per mucosite
 - adeguata igiene orale
 - sciacqui con acqua e bicarbonato più volte die
 - sciacqui con sol fisiologica + cortisonico
- Terapia per sindrome mano-piede:
 - utilizzo crema a base di urea
 - evitare scarpe strette e, se possibile, usare scarpe aperte
 - evitare il contatto con acqua/oggetti troppo caldi o troppo freddi



La storia di Maria



Dopo 60 giorni dall'inizio del Lenvatinib

- Dose attuale Lenvatinib **14 mg**
- Buon controllo della PA (120/80)
- **Miglioramento della Mucosite**
- **Miglioramento della S. mano-piede**
- **Miglioramento dell'astenia**
- **Miglioramento della disfonia**
- Riduzione dei dolori ossei
- Peso corporeo: **64.5 g (-3.5 kg)**
- Videat cardiologico: **OK**
- ECG (intervallo QT): **OK**
- Emocromo: **OK**
- Elettroliti: **OK**
- Funzione renale: **OK**
- Funzione epatica: **OK**
- Esame urine: **OK**
- Proteinuria: **OK**
- Ormoni tiroidei:
 - TSH 3.01 μ U/ml
 - FT4 1.1 ng/dl
 - Tg 995 ng/dl
 - AbTg < 1 (negativi)
 - **L-T4 137.5 mcg/die**



Terzo mese di trattamento con Lenvatinib

- Dose Lenvatinib **14 mg**
 - Levotiroxina 137,5 mcg/die
 - Buon controllo della PA (120/80)
 - **Mucosite lieve**
 - **Risoluzione della S. mano-piede**
 - **Lieve astenia**
 - **Occasionale disfonia**
 - **Lieve dolore cervicale**
 - **Peso corporeo: 61 g (-7 kg in 3 mesi)**
 - **Videat cardiologico: OK**
 - **ECG (intervallo QT): OK**
 - **Emocromo: OK**
 - **Elettroliti: OK**
 - **Funzione renale: OK**
 - **Funzione epatiche: OK**
 - **Esame urine: OK**
 - **Proteinuria: OK**
 - **Ormoni tiroidei:**
 - **TSH 3.24 μ U/ml**
 - **FT4 1 ng/dl**
 - **Tg 925 ng/dl**
 - **AbTg < 1 (negativi)**
- ↑L-T4 150 mcg/die**



Roma, 9-12 novembre 2017

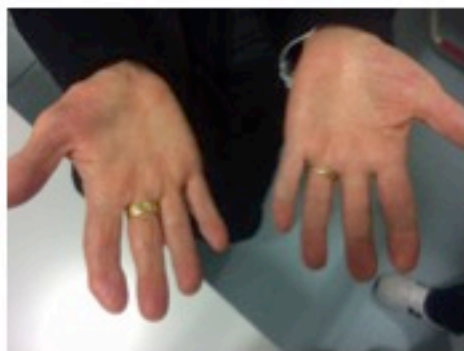
La storia di Maria



ITALIAN CHAPTER



Risoluzione sindrome mano-piede





Roma, 9-12 novembre 2017

Localizzazioni scheletriche

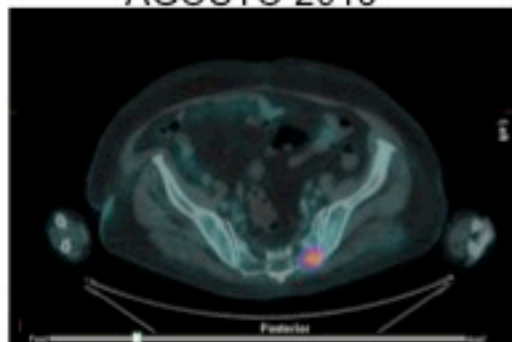


ITALIAN CHAPTER

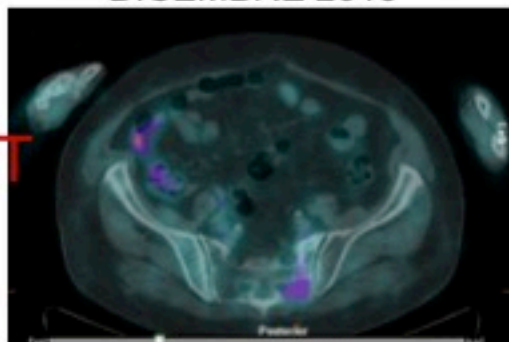


Dopo 3 mesi di trattamento con Lenvatinib

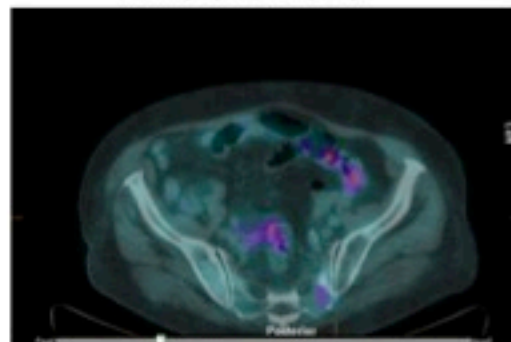
AGOSTO 2016



DICEMBRE 2016

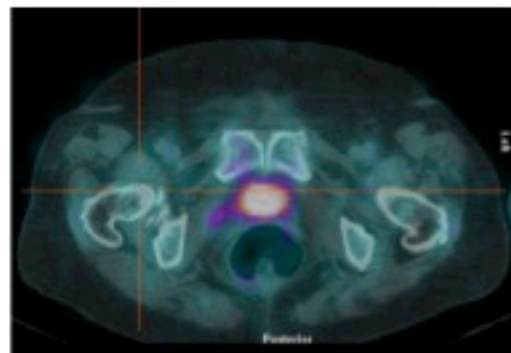
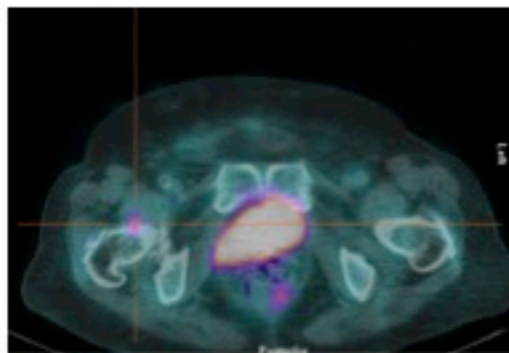


MAGGIO 2016



RT

LE
NV
AT
IN
IB





Roma, 9-12 novembre 2017

Localizzazioni polmonari

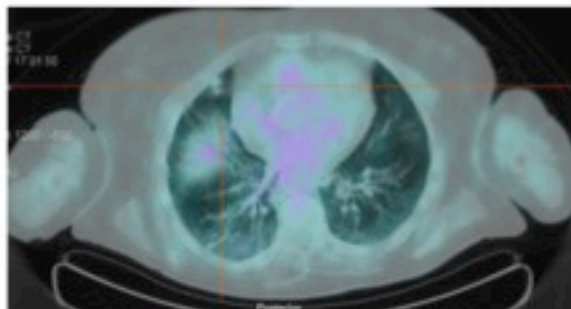
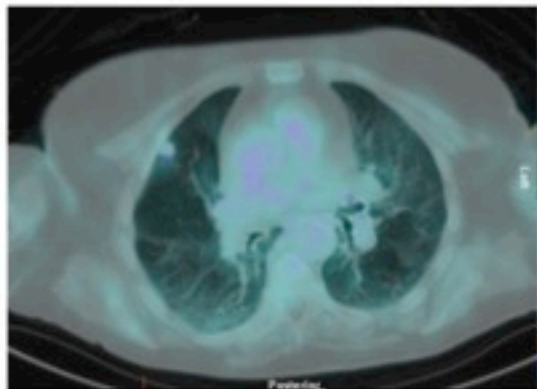


ITALIAN CHAPTER

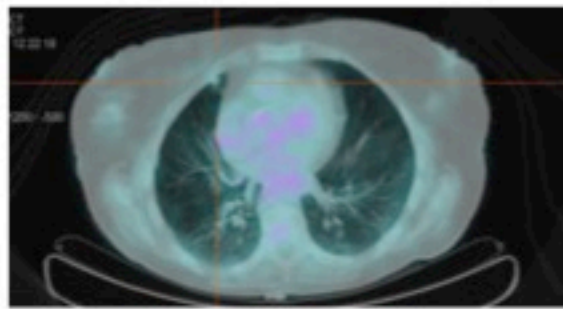
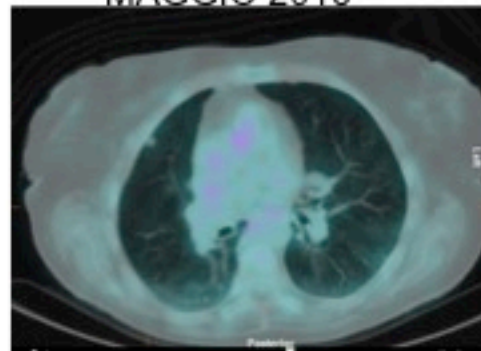


Dopo 3 mesi di trattamento con Lenvatinib

DICEMBRE 2016



MAGGIO 2016



L
E
N
V
A
T
I
N
I
B



Roma, 9-12 novembre 2017

Localizzazioni cerebrali

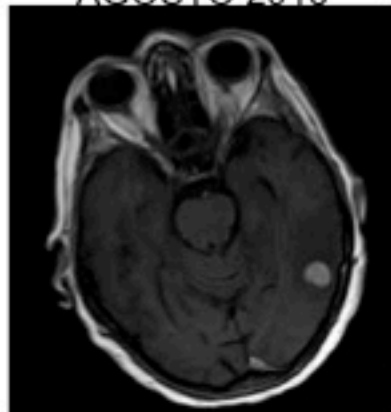


ITALIAN CHAPTER



Dopo 3 mesi di trattamento con Lenvatinib

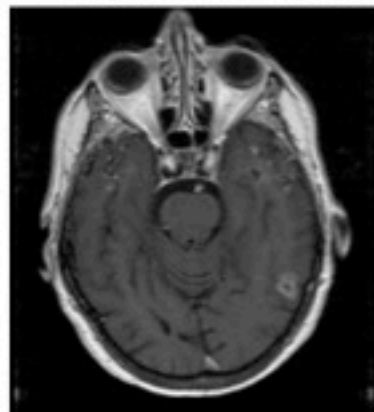
AGOSTO 2016



14 mm

RT
Stereotassica

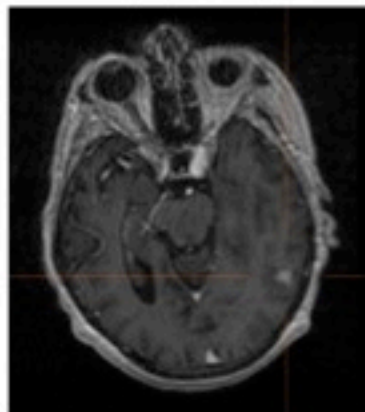
DICEMBRE 2016



12 mm

L
E
N
V
A
T
I
N
I
B

MAGGIO 2017



6 mm



16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with AACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Carcinoma avanzato della tiroide iodio-refrattario: THMs

Andrea Frasoldati

SC Endocrinologia ASMN, Reggio Emilia



Roma, 9-12 novembre 2017

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 non ho avuto rapporti diretti di finanziamento soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Le Tre domande fondamentali



- Possiamo considerare la neoplasia iodo-refrattaria?
- La malattia è in progressione?
- È indicata una terapia di carattere sistemico?





Quando la malattia è iodio-refrattaria



- Tessuto neoplastico che non concentra il radioiodio, già in occasione del primo trattamento
- Tessuto neoplastico che perde la capacità di concentrare il radioiodio
- Tessuto neoplastico che mantiene la capacità di concentrare il radioiodio solo in alcune lesioni
- Malattia metastatica che progredisce nonostante il trattamento (dose cumulativa > 600 mCi)

Fattori clinici predittivi di iodio-refrattarietà



Patients characteristics	Older age (>40 years)
Tumor characteristics	Aggressive histology, local invasion, and presence of metastases
Imaging	FDG–PET/CT positivity, no iodine uptake
Markers	Tg doubling time <1 year



Opzione 1.

La “sorveglianza attiva”



- Alcuni pazienti con malattia iodio-refrattaria hanno una malattia stabile e non necessitano di alcuna terapia.
- Lesioni di piccole dimensioni o comunque in progressione molto lenta possono essere candidate ad una strategia di sorveglianza.
- Fanno eccezione lesioni contigue a strutture vitali e/o suscettibili di diventare sintomatiche a breve). In questi casi va considerato in prima ipotesi un trattamento locale.



Decision Making



I fattori determinanti sulla decisione sono:

- burden neoplastico
- velocità di progressione





Opzione 2.

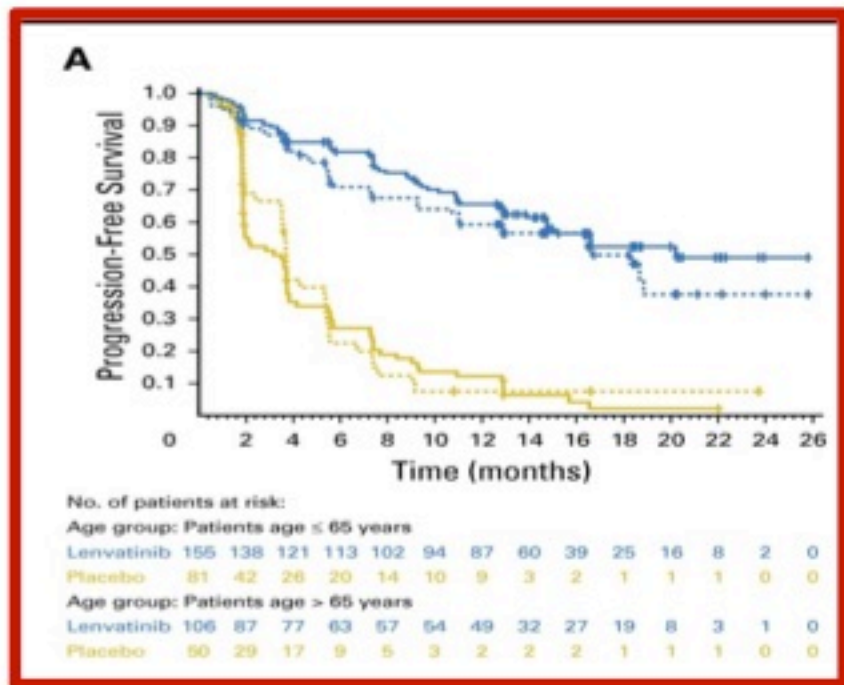
La Terapia sistemica

Sono candidabili ad un trattamento sistemico pazienti sintomatici con:

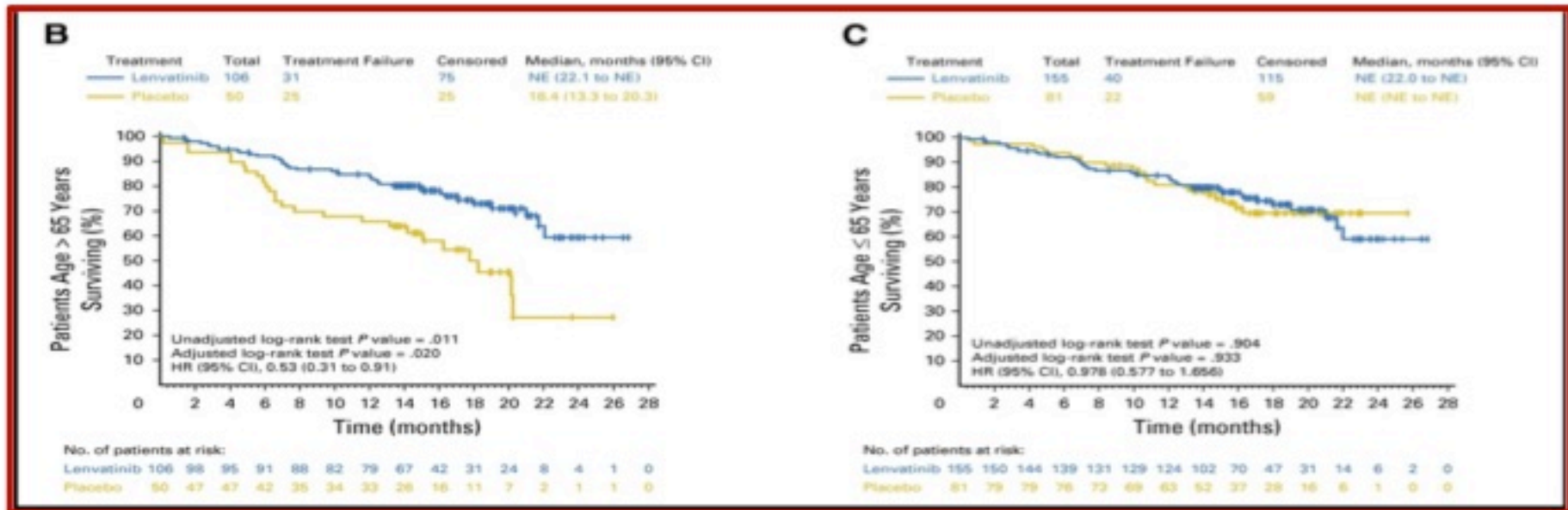
- importante burden neoplastico
- rapida progressione (12-18 mesi)
- rischio elevato di complicanze



Progression-Free Survival



Il lenvatinib determina un aumento della PFS nei pazienti con carcinoma tiroideo iodo-refrattario in progressione ed è attualmente il farmaco di prima linea (cfr. linee guida ATA e NCCN) nel trattamento di questi quadri clinici.



OS was improved in older lenvatinib-treated patients versus placebo (HR, 0.53; 95% CI, 0.31 to 0.91; $P = .020$).

JCO 2017, 35, 2692-2699



Eventi avversi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Dose reductions 68% vs 5%
- Discontinuation 18% vs. 5%
- The most common adverse reactions resulting in dose reductions
 - Hypertension (13%),
 - Proteinuria (11%),
 - Decreased appetite (10%),
 - Diarrhea (10%)



La sorveglianza dei pazienti



- Controllo PA
- ECG ed ecocordio prima e durante il trattamento
- Monitoraggio di emocromo, amilasi, funzione renale, epatica, TSH, FT4, proteinuria
- NB: attenzione alla diatesi emorragica



La valutazione della risposta



- Imaging morfologico (TC)
- Imaging funzionale (^{18}F -FDG TC-PET)
- Dosaggio Tg e abTg



Problemi aperti e prospettive

- Timing ottimale del trattamento
- Ruolo dei TKI nelle strategie di trattamento multimodale
- Resistenza a TKI e ruolo della terapia combinata
- Marcatori biomolecolari di risposta al trattamento



16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with AACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Grazie per l'attenzione!