



Milano, 19-22 Novembre 2009

**9° Congresso Nazionale AME**

Associazione Medici Endocrinologi

Update in Endocrinologia Clinica

# LE NUOVE LINEE GUIDA SUL CARCINOMA MIDOLLARE TIROIDEO

*Nadia Cremonini*

U.O.C. di Endocrinologia  
Ospedale Maggiore – Azienda USL Bologna

# Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

The American Thyroid Association Guidelines Task Force\*

Richard T. Kloos (Chair),<sup>1</sup> Charis Eng,<sup>2</sup> Douglas B. Evans,<sup>3</sup> Gary L. Francis,<sup>4</sup>  
Robert F. Gagel,<sup>5</sup> Hossein Gharib,<sup>6</sup> Jeffrey F. Moley,<sup>7</sup> Furio Pacini,<sup>8</sup> Matthew D. Ringel,<sup>9</sup>  
Martin Schlumberger,<sup>10</sup> and Samuel A. Wells Jr<sup>11</sup>

*Thyroid* 2009;19(6):565-612

## ORGANIZZAZIONE DELLE LINEE GUIDA

---

- ✘ Diagnosi iniziale e terapia della malattia pre-clinica nelle sindromi MEN 2 *(R1-R50)*
- ✘ Diagnosi iniziale e terapia della malattia clinicamente evidente *(R52-R68)*
- ✘ Valutazione iniziale e trattamento dei pazienti dopo la terapia chirurgica *(R69-R86)*
- ✘ Gestione del carcinoma midollare tiroideo residuo o recidivo *(R87-R113)*
- ✘ Follow-up e gestione a lungo termine *(R114-R122)*
- ✘ Indicazioni per ricerche future

## RACCOMANDAZIONI PRESENTATE

---

- ✘ Trattamento chirurgico iniziale
- ✘ Management del CMT riscontrato dopo emitiroidectomia
- ✘ Follow-up biochimico
- ✘ Radioterapia esterna
- ✘ Nuove terapie per il CMT metastatico

# CHIRURGIA PER I PAZIENTI CON CMT NON AVANZATO A LIVELLO LOCALE E SENZA EVIDENZA DI N1 O M1

---

**R.61** - I pazienti con CMT noto o altamente sospetto **senza** evidenza di

- × infiltrazione locale avanzata del tumore primitivo
- × linfonodi cervicali metastatici all'esame clinico ed ecografico
- × metastasi a distanza

dovrebbero essere sottoposti a **tiroidectomia totale e dissezione profilattica del comparto centrale del collo** (livello VI). **Grado B**

## CHIRURGIA PER I PAZIENTI CON CMT NON AVANZATO A LIVELLO LOCALE E SENZA M1 O CON M1 LIMITATE

- × **R.62** - I pazienti con CMT e sospette metastasi ai linfonodi del VI livello, con US dei compartimenti latero-cervicali **negativa**, in assenza di metastasi a distanza, o con metastasi a distanza limitate, dovrebbero essere sottoposti a **tiroidectomia totale e dissezione del comparto centrale**.

Una minoranza della Task Force ritiene indicata dissezione profilattica LC in caso di metastasi del comparto centrale.

*Grado B*

- × **R.63** - I pazienti con CMT con sospette metastasi linfonodali dei compartimenti centrale e laterale del collo (con linfonodi metastatici dei compartimenti laterali del collo visibili all'US)

in assenza di metastasi a distanza, o con metastasi a distanza limitate,

dovrebbero essere sottoposti a **tiroidectomia totale con dissezione centrale e laterale del collo** (livelli IIA, III, IV, V)

*Grado B*

# PATTERN OF NODAL METASTASES IN PALPABLE MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Studio: 73 Pt con CMT clinicamente evidente

Intervento: Tiroidectomia totale + dissezione LNF CC + LC  
bilaterale (1 o 2 tempi)

## Metastasi linfonodali in 32 Pt con CMT monolaterale

### intratiroideo

Tumore (cm) (II-V cl)	N.Pt	N1 (VI-VII )	N1 (II-V om)	N1
0-0.9	4	3 /4	3 /4	1 /4
1-1.9	9	8 /9	8 /9	3 /9
2-2.9	5	4 /5	3 /5	3 /5
3-3.9	5	2 /5	4 /5	3 /5
= > 4	9	9 /9	8 /9	4 /9
<b>Totale</b>	<b>32</b>	<b>26/32</b> <b>(81%)</b>	<b>26/32</b> <b>(81%)</b>	<b>14/32</b> <b>(44%)</b>

# PATTERN OF NODAL METASTASES IN PALPABLE MEDULLARY THYROID CARCINOMA

## Metastasi linfonodali in 41 Pt con CMT bilaterale intratiroideo

Tumore (cm)	N.Pt	N1 (VI-VII )	N1 (II-V om)	N1 (II-V cl)
0-0.9	12	8/12	9/12	4/12
1-1.9	7	5/7	6/7	4/7
2-2.9	8	7/8	4/8	5/8
3-3.9	7	7/7	6/7	5/7
= > 4	7	5/7	4/7	2/7
<b>Totale</b>	<b>41</b>	<b>32/41</b> <b>(78%)</b>	<b>29/41</b> <b>(71%)</b>	<b>20/41</b> <b>(49%)</b>

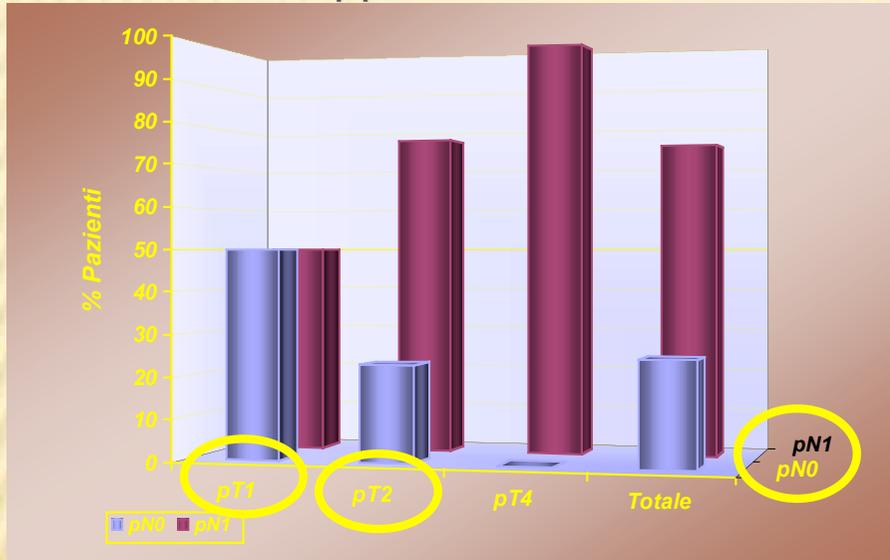
*Moley JF & De Benedetti, Ann Surg 1999, 229:880*



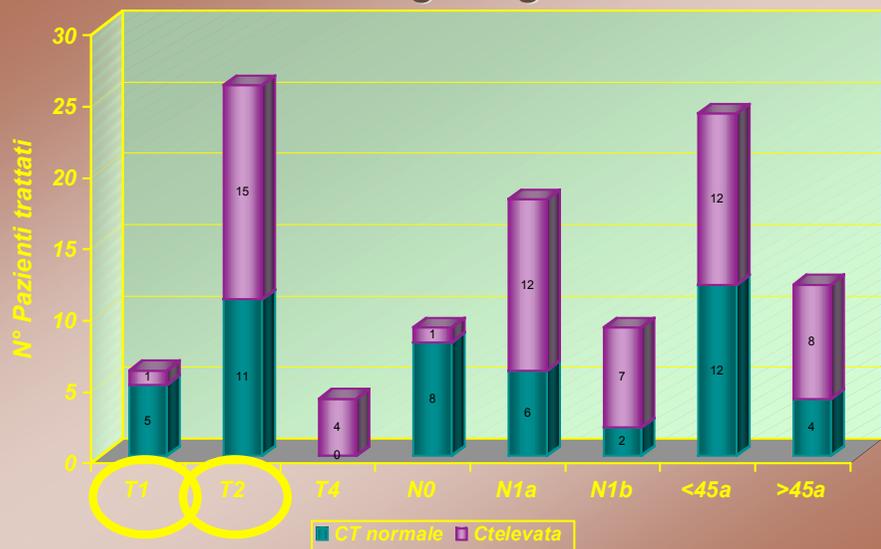
- 75% dei Pt con CMT clinico presenta N1
- Attenta stadiazione US preoperatoria

# DISSEZIONE LINFONODALE RADICALE MODIFICATA DEL COLLO: IMPATTO SU GUARIGIONE BIOCHIMICA DI CMT

Rapporto tra T ed N



Pazienti con guarigione biochimica



Periodo: Gennaio 1994 – Dicembre 2000

Pt: 36, 19 F 17 M, età 17 –71 aa

16 sCMT

7 FMTC

12 MEN2A

1 MEN2B

Diss. Radicale LC omolaterale 23 Pt

Diss. Radicale LC bilaterale 13 Pt

Follow-up medio: 45.6 mesi (5-78)

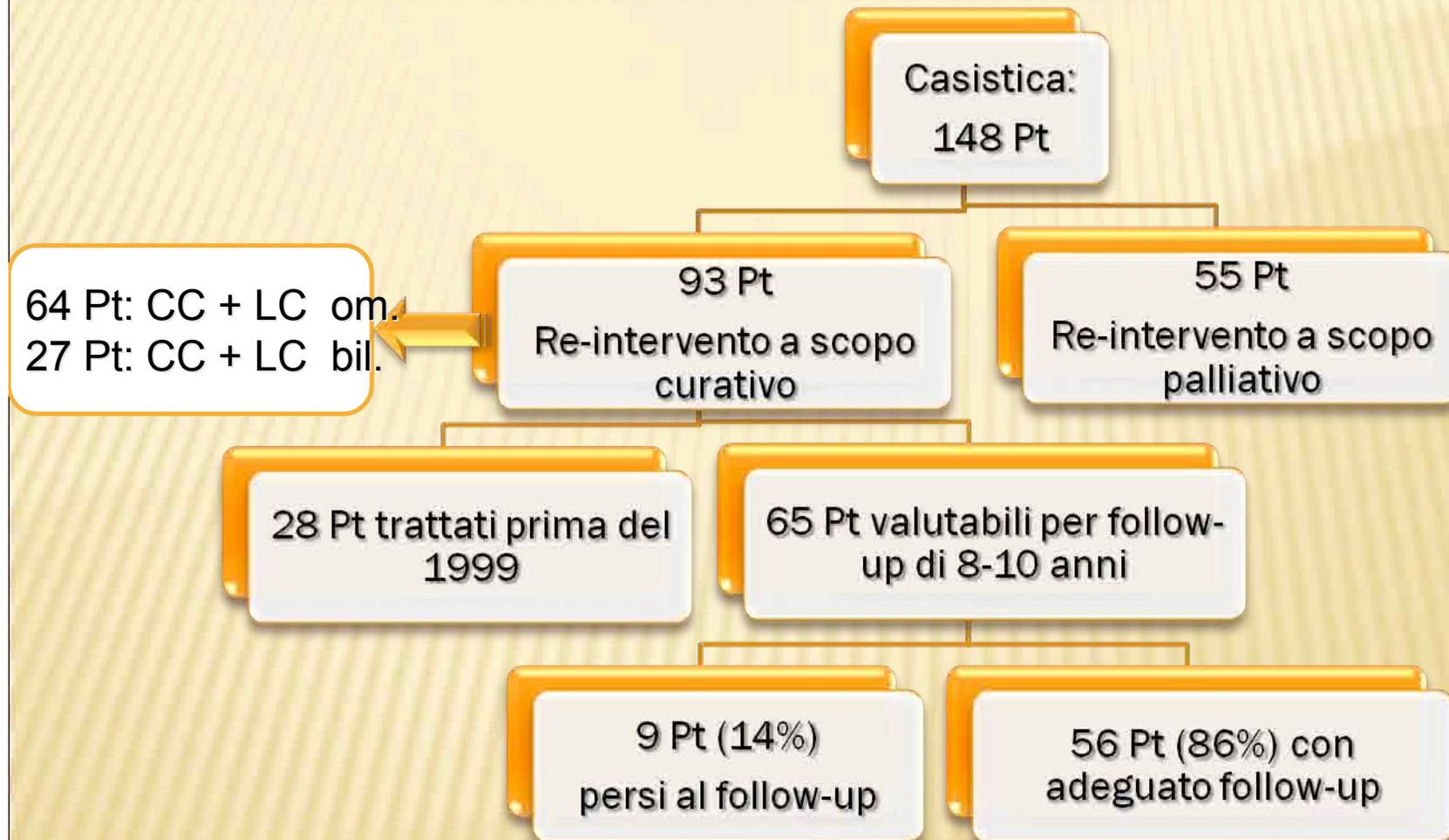
Guarigione:

89% Pazienti pN0

30% Pazienti pN1

Weber T et al, Surgery 2001, 130:1044

# LONG-TERM OUTCOME OF REOPERATIONS FOR MEDULLARY THYROID CARCINOMA



# LONG-TERM OUTCOME OF REOPERATIONS FOR MEDULLARY THYROID CARCINOMA



## PROSPECTS OF REMISSION IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA ACCORDING TO BASAL CALCITONIN LEVELS

- × 224 pazienti : tiroidectomia totale
- × 205 pazienti: anche exeresi CC linfonodale
- × 190 pazienti: TT + CC + LC omolaterale
- × 183 pazienti: TT + CC + LC bilaterale

Guarigione: 28/45 Pt (62%) senza metastasi linfonodali  
18/177 Pt (10%) con metastasi linfonodali

Calcitonina pre-operatorio >500 pg/ml:

migliore indice predittivo di MANCATA GUARIGIONE

BIOCHIMICA

# PREDICTION OF LATERAL LYMPH NODE METASTASES IN MEDULLARY THYROID CANCER

- × Periodo: Novembre 1994-Luglio 2007
- × 195 Pazienti con CMT: tiroidectomia totale + CC + LC omolaterale
- × In 185 Pazienti: anche LC controlaterale

	N. Linfonodi Comparto		
	0	1 - 3	≥4
Tutti i compartimenti LC omolaterali (n=195)			
N. Pazienti	109	39	47
N. Medio N1	0.6	3.7	10.7
Compartimenti LC omolaterali positivi (n=87)			
N. Pazienti	<b>11 (10.1%)</b>	<b>30 (77%)</b>	<b>46 (98%)</b>
N. Medio N1	5.5	4.8	10.9

# PREDICTION OF LATERAL LYMPH NODE METASTASES IN MEDULLARY THYROID CANCER

	N. Linfonodi Comparto Centrale		
	0	1 - 9	≥10
Tutti i compartimenti LC controlaterali (n=185)			
N. Pazienti	103	60	47
N. Medio N1	0.6	2.3	6.2
Compartimenti LC controlaterali positivi (n=45)			
N. Pazienti	<b>5 (4.9%)</b>	<b>23 (38%)</b>	<b>17 (77%)</b>
N. Medio N1		6.1	8.0

Correlazione tra incidenza di N1 a livello del comparto centrale e incidenza di N1 a livello latero-cervicale

# CMT CON N1 IN SEDE LC CONTROLATERALE E MEDIASTINICA: MALATTIA SISTEMICA?

- × Periodo:  
1994 – 2004
- × 105 Pt con CMT
- × Tutti trattati con tiroidectomia totale e svuotamento CC, LC bilaterale, mediastino

	N1 in comparti LNF distali			<i>P</i>
	NO (38)	Uno (36)	Due (31)	
Estensione extratiroidea	3	33	<b>58</b>	<0.001
N° medio N1 (95% CI)	3 (1,5)	13 (10,17)	<b>33</b> <b>(22,44)</b>	<0.001
M1 %	8	36	<b>61</b>	<0.001
Guarigione biochimica %	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	0.06

*Machens A et al,  
Surgery 2006;139:28-32*

---

× **R. 64 e 65-** In presenza di malattia metastatica a distanza, o avanzata a livello locale, una chirurgia meno aggressiva a livello cervicale può essere appropriata per preservare la fonazione, la deglutizione e la funzione paratiroidea e al contempo mantenere il controllo loco-regionale della malattia e prevenire la morbidità a livello del collo.

*Grado C*

## MALATTIA AVANZATA: QUALE COMPORTAMENTO?

- × **Goal chirurgico:** minimizzare le complicanze
- × **Considerare trials clinici**
- × **Controversia nel Panel di Esperti:**  
nella malattia avanzata localmente, ma senza infiltrazione di trachea ed esofago, quanto estendere l'intervento?
- × **In presenza di infiltrazione di trachea, cartilagine tiroidea e/o esofago,** la decisione in merito all'estensione dell'intervento deve considerare: aspettativa di vita del paziente

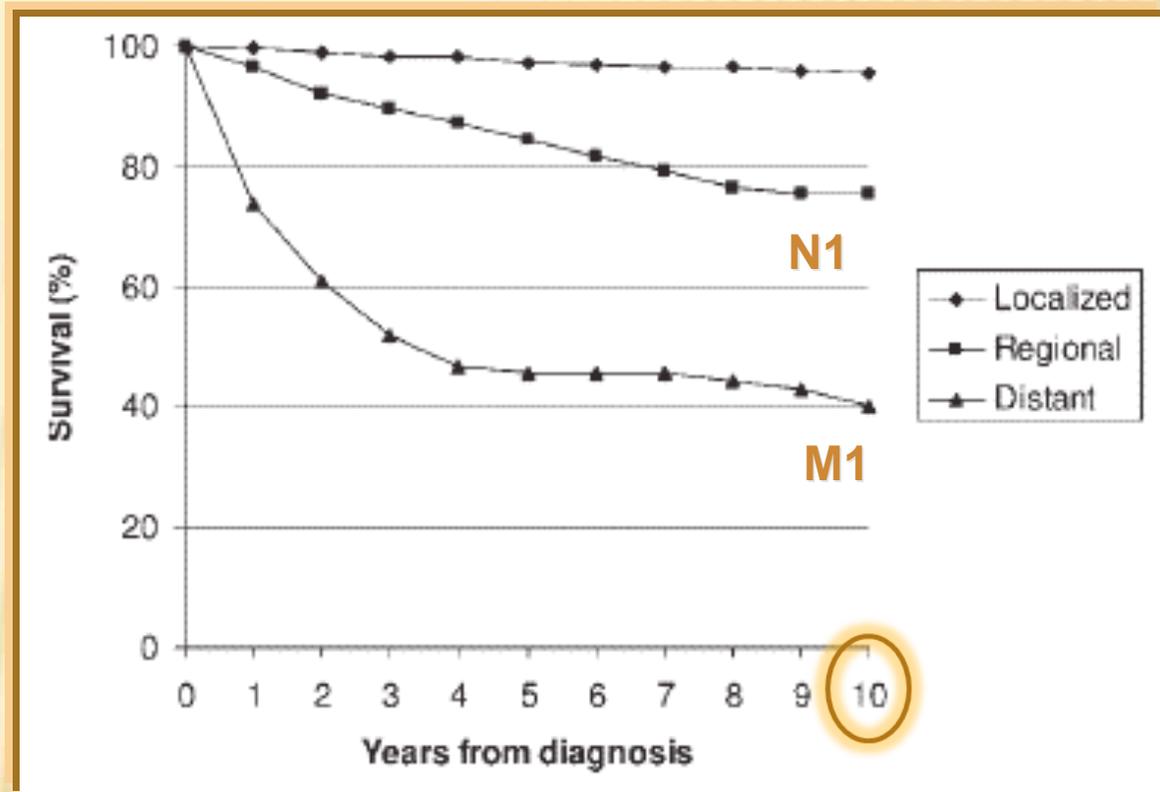


estensione delle metastasi a distanza  
comorbilità

**Decisione individualizzata da un  
team multispecialistico esperto**

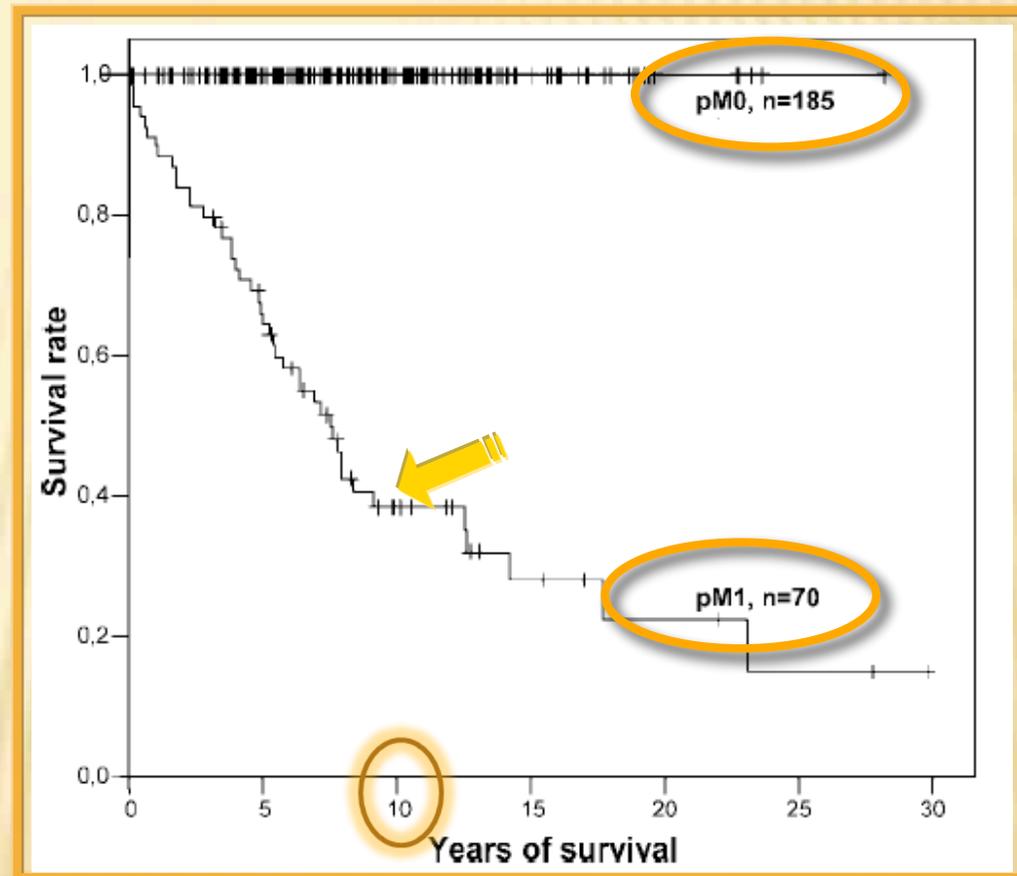
# CMT: SOPRAVVIVENZA NELLA MALATTIA CON METASTASI A DISTANZA

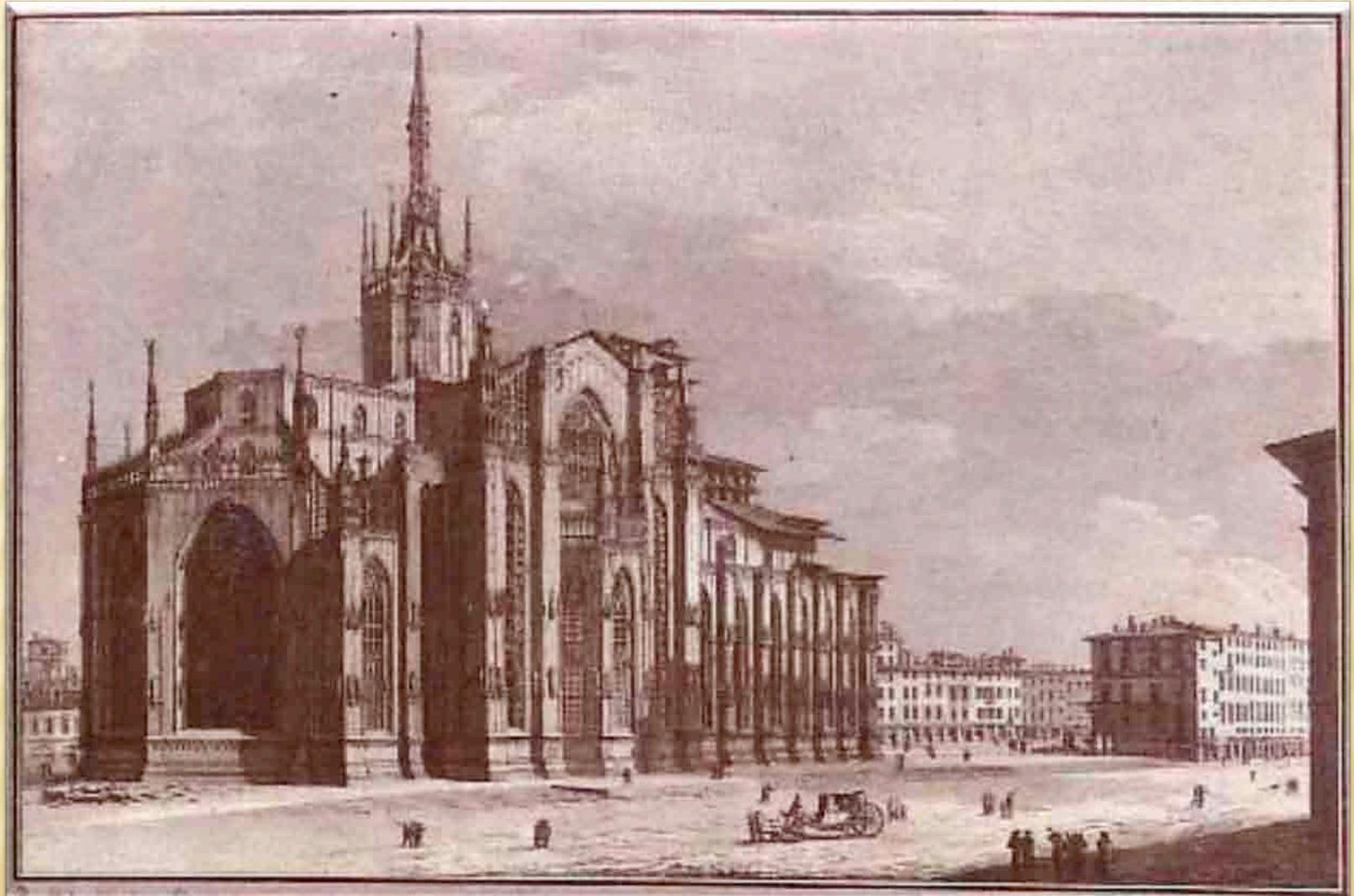
- ✘ Registro Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)
- ✘ Periodo 1973 -2002
- ✘ 1252 pazienti con MTC
- ✘ Età media: 50 anni
- ✘ 746 F, 506 M



# LONG-TERM CLINICAL AND BIOCHEMICAL FOLLOW-UP IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA – A SINGLE INSTITUTION’S EXPERIENCE OVER 20 YEARS

Studio: 289 Pt  
CMT o MEN 2  
Periodo: 1986-2006  
Follow-up medio: 8.9 aa  
(range 0.3-30.7 aa)  
58 Pt (20%) deceduti per  
CMT (Sopr. M. 4.9 aa)  
99 Pt (34%): CT negat.  
90 Pt (31%): malattia  
Sopravvivenza:  
a 5 aa: 86%  
a 10 aa: 68%





## CMT DIAGNOSTICO DOPO EMITIROIDECTOMIA

---

**R. 70** - Pazienti con CMT diagnosticato dopo emitiroidectomia (inclusi quelli con CMT microscopico) dovrebbero essere sottoposti a

- × test per l'oncogene RET
- × determinazione di CT
- × e US del collo

*Grado A*

## CMT DIAGNOSTICO DOPO EMITIROIDECTOMIA

---

- R. 71** - Ulteriori accertamenti e terapia (incluse ***radicalizzazione chirurgica e dissezione del comparto centrale***) dovrebbero essere proposti se
- ✘ l'istologia rileva tumore multicentrico, CCH, estensione extratiroidea
  - ✘ o malattia interessante il margine chirurgico
  - ✘ l'US pone il sospetto di malattia nel lobo controlaterale, o nei comparti linfonodali centrale o laterale
  - ✘ la mutazione RET è positiva
  - ✘ la storia familiare è positiva per MEN 2

*Grado B*

## CMT DIAGNOSTICO DOPO EMITIROIDECTOMIA

---

**R. 72** - I pazienti trattati con emitiroidectomia che presentano CMT sporadico monofocale intratiroideo confinato alla tiroide, senza CCH, con margini chirurgici negativi, e senza sospetto di malattia persistente all'US

- × possono essere indirizzati ***o alla chirurgia o al follow-up*** se la CT sierica basale rientra nel range normale di riferimento, oltre due mesi dopo l'intervento.
- × Per i pazienti con CT sierica basale superiore al range normale di riferimento:
- × ulteriori accertamenti e terapia (radicalizzazione chirurgica e dissezione del comparto linfonodale centrale).

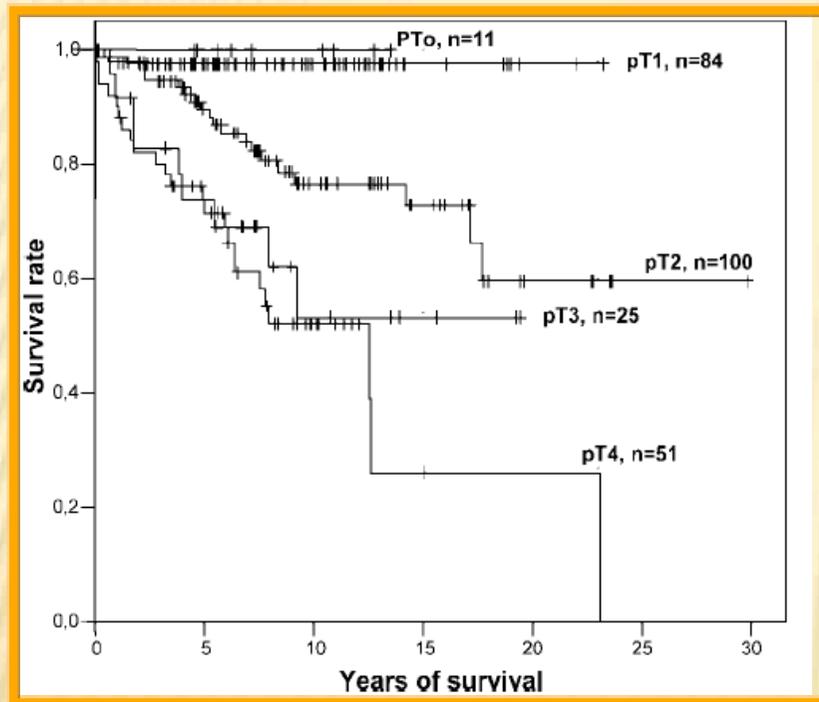
*Grado B*

---

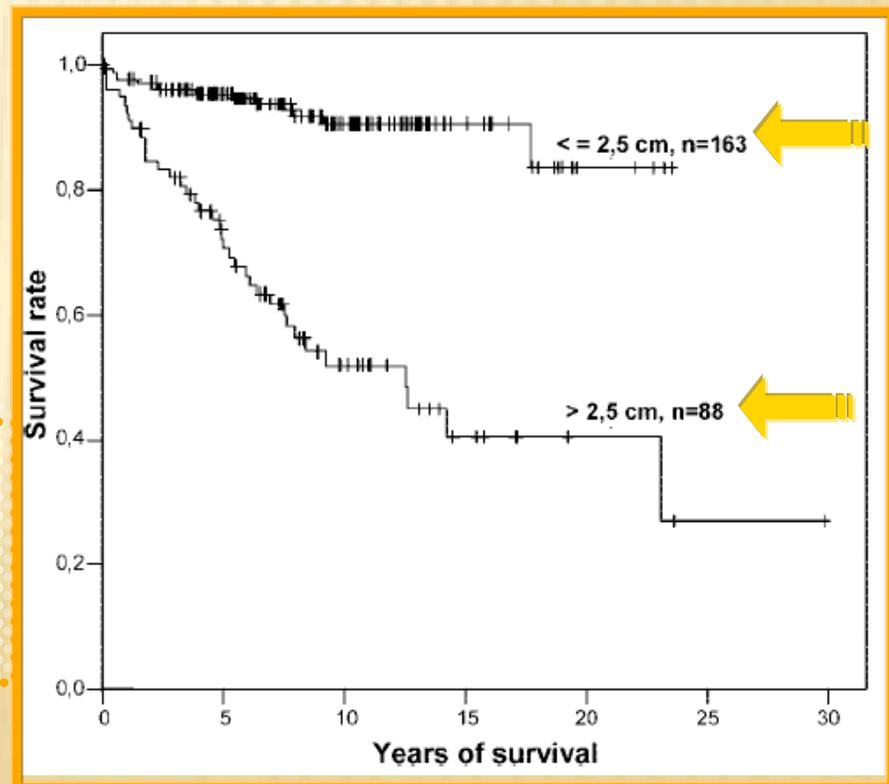
× **R. 78** - In assenza di malattia residua identificabile (US e TC del collo) in un paziente tiroidectomizzato con livelli dosabili di CT, che in precedenza non è stato sottoposto a dissezione del VI livello, una dissezione empirica del comparto centrale può essere considerata, ma rimane controversa.

*Grado C*

# LONG-TERM CLINICAL AND BIOCHEMICAL FOLLOW-UP IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA – A SINGLE INSTITUTION’S EXPERIENCE OVER 20 YEARS



Tumore primitivo > 2.5 cm  
prognosi peggiore



Possibilità di guarigione rara per  
pT4 → 1/52 Pt  
Interventi estesi  
dissezione mediastinica → 2/67



## FOLLOW-UP BIOCHIMICO

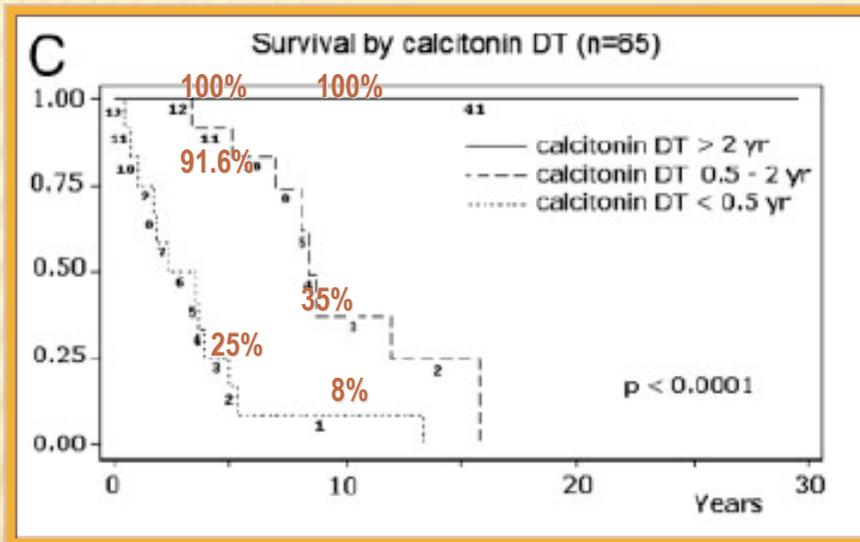
---

**R. 90** - I pazienti con livelli sierici dosabili di CT nel post-operatorio e imaging negativa,

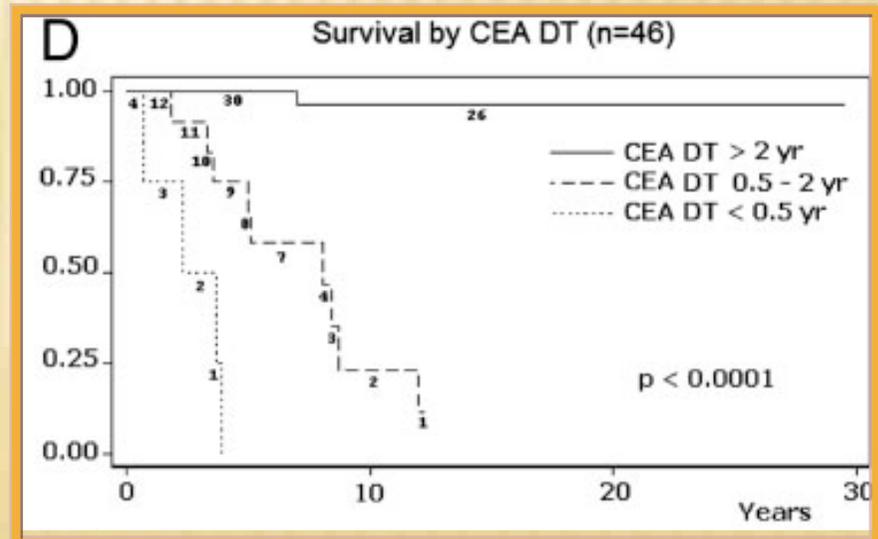
- ✘ dovrebbero essere sottoposti a **determinazione di CT e CEA basali**, inizialmente **ogni 6** mesi per valutare il tempo di raddoppio
- ✘ Nel follow-up il dosaggio di questi marcatori neoplastici e la valutazione clinica dovrebbero essere effettuati con cadenza pari a  $\frac{1}{4}$  del tempo più breve di raddoppio o annuale (*i.e.*, **seguire il paziente ogni 6 mesi se il tempo più breve di raddoppio è 24 mesi**).

*Grado B*

# PROGNOSTIC IMPACT OF SERUM CALCITONIN AND CEA DUBLING-TIMES IN PATIENTS WITH MTC



- ✗ Studio retrospettivo
- ✗ 65 Pt con CMT non guarito
- ✗ 53 CMT sporadico
- ✗ 6 FMTC
- ✗ 4 MEN 2A, 2 MEN 2B



*Barbet J et al, JCEM 2005;90:6077-84*

# CALCITONIN AND CEA DOUBLING TIMES AS PROGNOSTIC FACTORS IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA, A STRUCTURED META-ANALYSIS

- ✘ 1818 Abstract → 60 pubblicazioni
- ✘ → 10 studi retrospettivi
  - + CT post-operatoria, DT quale fattore prognostico
  - + Sopravvivenza
  - + o determinazioni seriate di CT (calcolo di DT individuale)
  - + Minimo 5 Pt
  - + Minimo 3 valori di CT
- ✘ Totale: 73 Pt
- ✘ Follow-up mediano: 71 mesi (6-312)
- ✘ Recidiva clinica o radiologica: 22 Pt (30%)
- ✘ Decesso per CMT: 12 Pt (16%)

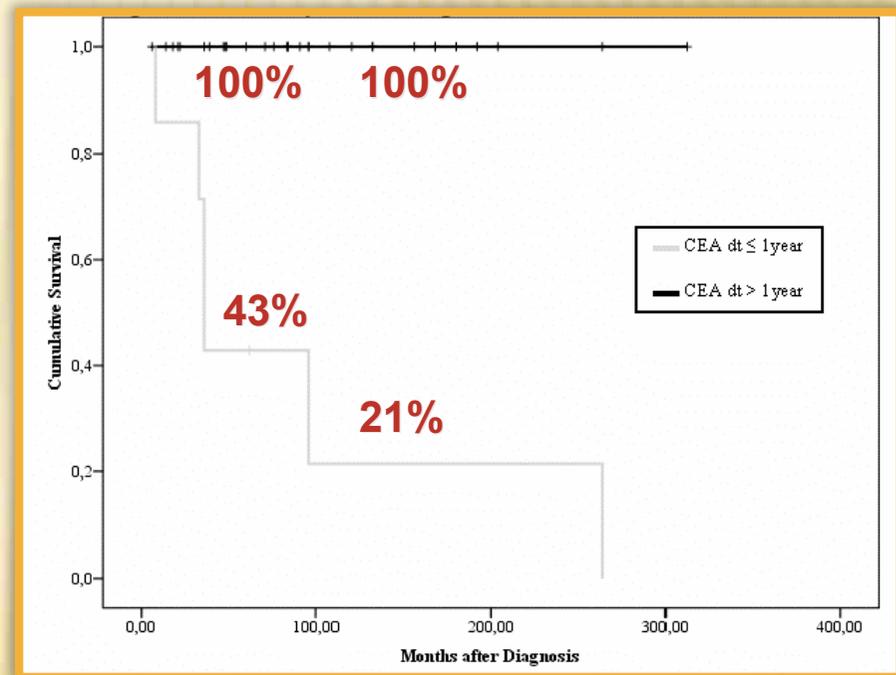
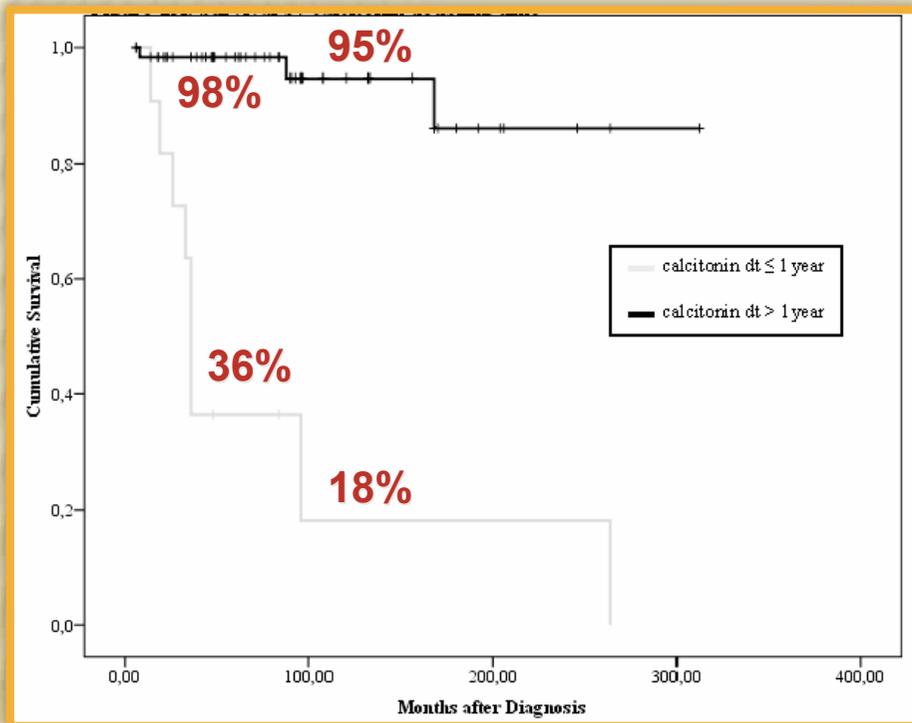
*Meijer JAA et al, Clin Endocrinol 2009  
doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03666.x*

# CALCITONIN AND CEA DOUBLING TIMES AS PROGNOSTIC FACTORS IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA, A STRUCTURED META-ANALYSIS

<b>Anni</b>	<b>Sopravvivenza (%)</b>	<b>Sopravvivenza libera da recidiva</b>
<b>5</b>	<b>88</b>	<b>68</b>
<b>10</b>	<b>81</b>	<b>47</b>

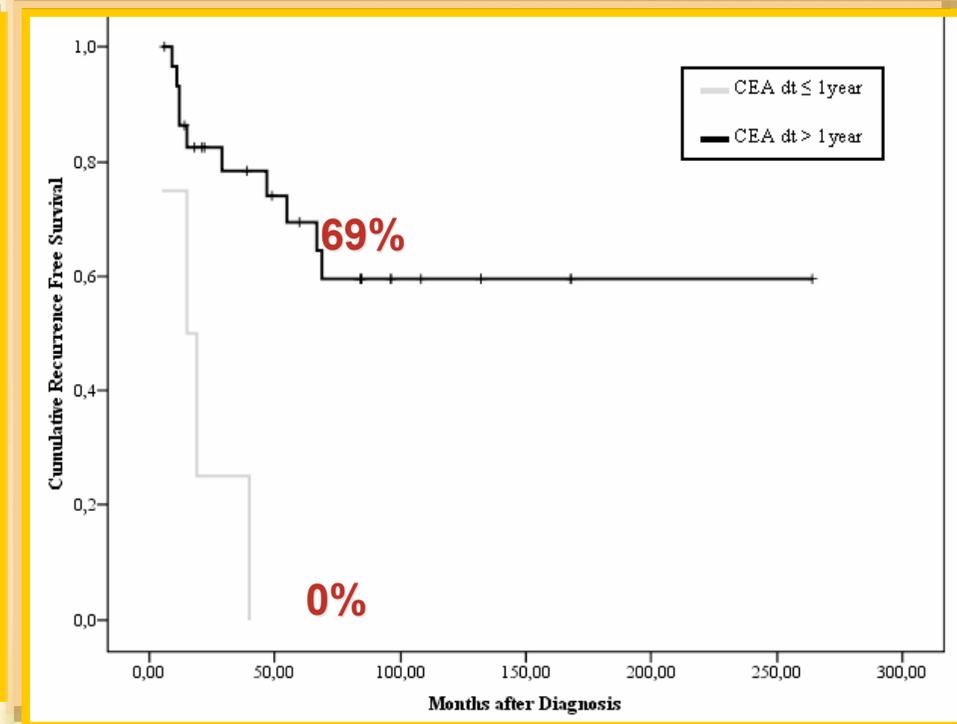
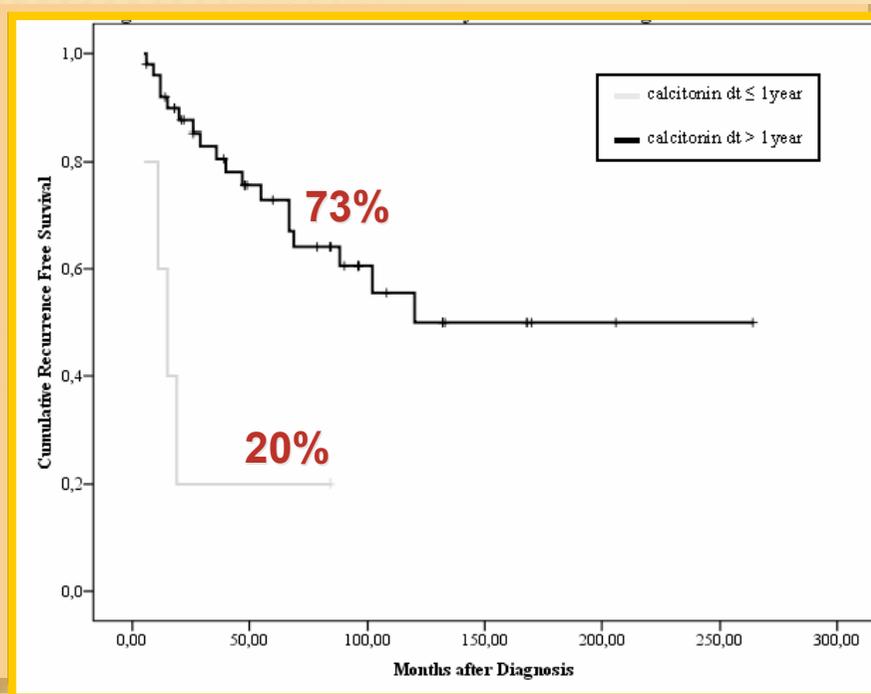
*Meijer JAA et al, Clin Endocrinol 2009  
doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03666.x*

# SOPRAVVIVENZA IN RAPPORTO A TEMPO DI RADDOPPIO DI CALCITONINA E CEA



Meijer JAA et al, Clin Endocrinol 2009  
doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03666.x

# SOPRAVVIVENZA LIBERA DA RECIDIVA LOCO-REGIONALE A 5 ANNI IN RAPPORTO A TEMPO DI RADDOPPIO DI CALCITONINA E CEA



Il tempo di raddoppio di CEA ha un valore predittivo maggiore per la Sopravvivenza e per la Recidiva

*Meijer JAA et al, Clin Endocrinol 2009  
doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03666.x*



# RADIOTERAPIA ESTERNA NEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE: QUANDO?

---

- ✘ **R. 92** - La radioterapia esterna adiuvante (EBRT) sul collo non dovrebbe essere utilizzata in sostituzione della chirurgia nei pazienti con foci tumorali resecabili senza una morbilità eccessiva.

*Grado E*

- ✘ **R.93** - L'EBRT post-chirurgica su collo e mediastino può essere indicata nei pazienti sottoposti a resezione ampiamente incompleta (R2).

Prima di iniziare l'EBRT, ... verificare che sia stato effettuato un trattamento chirurgico ottimale

... Un re-intervento dopo EBRT è molto più difficoltoso o può non essere sicuro o tecnicamente possibile. *Grado B*

# RADIOTERAPIA ESTERNA NEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE: QUANDO?

**R.94** - *L'EBRT post-chirurgica adiuvante su collo e mediastino può essere considerata nei pazienti con riscontro di margine(i) positivo(i) microscopico(i) ...in seguito a intervento per malattia di volume da modesto a elevato coinvolgente il VI livello e uno o entrambi i compartimenti LC (2A-V).*

Si può considerare *EBRT* in caso di *malattia con volume da modesto a elevato, con margini chirurgici negativi (R0) se*

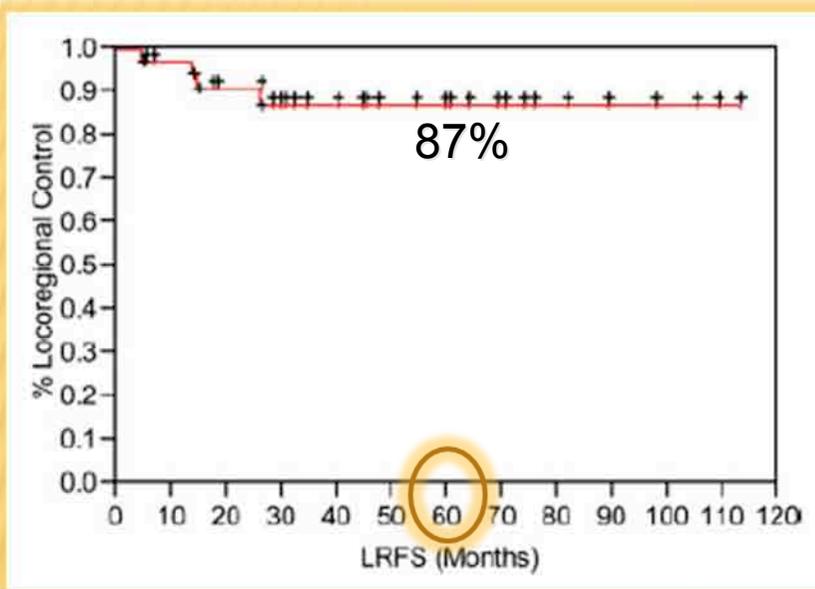
- ✘ *metastasi linfonodali con estensione ai tessuti molli*
- ✘ *CT sierica post-operatoria dosabile*
- ✘ *in assenza di metastasi a distanza*

Verificare che l'intervento chirurgico sia stato effettuato in modo ottimale prima di procedere con *EBRT*.

(Opinione della Task Force non unanime:

alcuni componenti hanno sollevato dubbi sui benefici dell'*EBRT* in queste condizioni). *Grado C*

# POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR ADVANCED MEDULLARY THYROID CANCER-LOCAL DISEASE CONTROL IN THE MODERN ERA

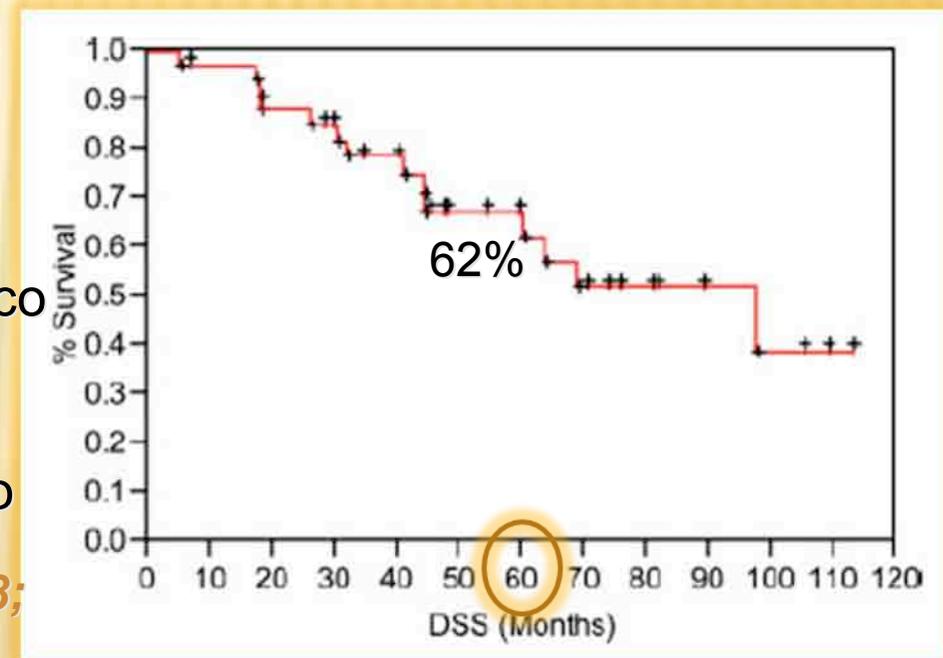


- ❖ Casistica: 34 Pt ad alto rischio di recidiva LR
- ❖ Periodo: Novembre 1995 – Dicembre 2004
- ❖ Follow-up mediano: 46.5 mesi (5.5-113)
- ❖ Al termine follow-up: 18 Pt Viventi (53%)  
30 Pt liberi da malattia LR (88%)

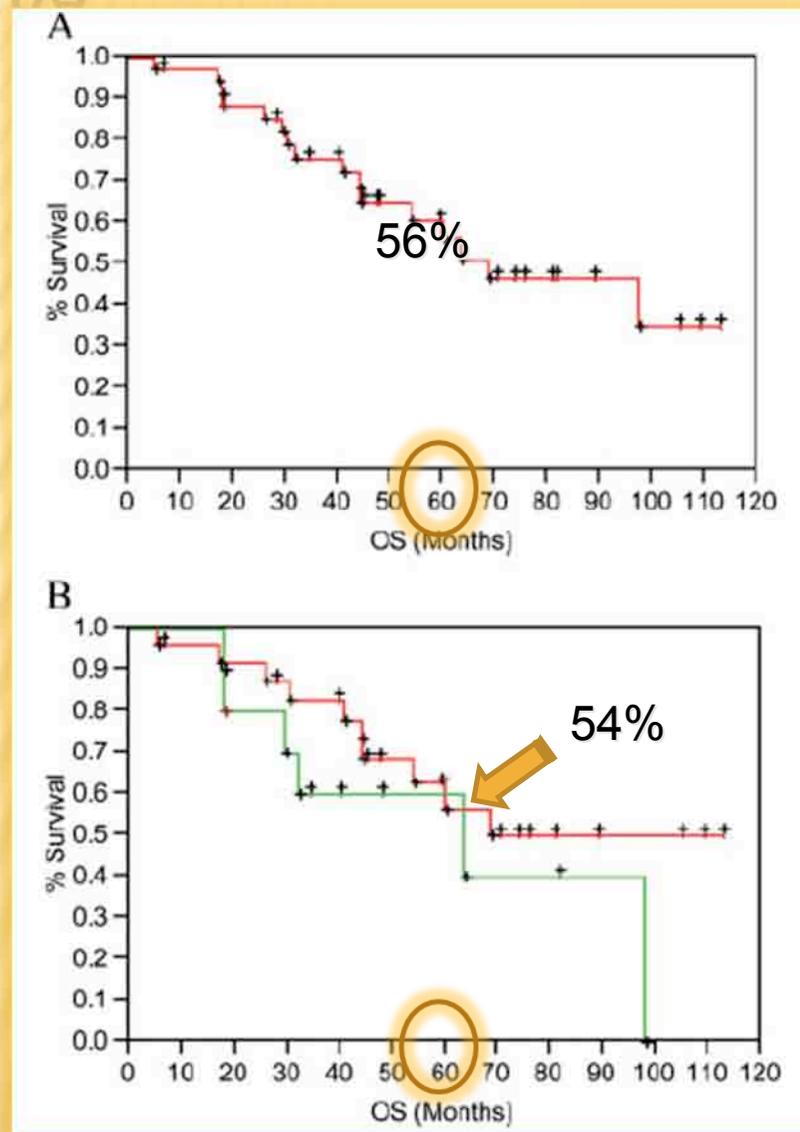
Alto rischio di recidiva LR:

- ❖ Residuo macro o microscopico
- ❖ Estensione ai tessuti molli
- ❖ N1
- ❖ Interessamento di mediastino

*Schwartz DL et al, Head & Neck 2008; 30:883-8*



# POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR ADVANCED MEDULLARY THYROID CANCER-LOCAL DISEASE CONTROL IN THE MODERN ERA



Sopravvivenza per l'intera coorte di pazienti

Sopravvivenza in base a M1 o M0 pre EBRT:

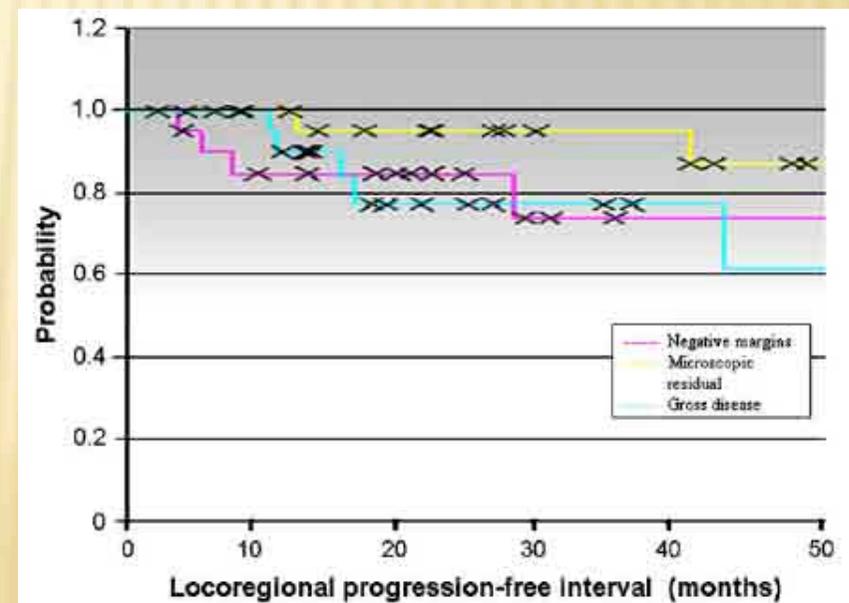
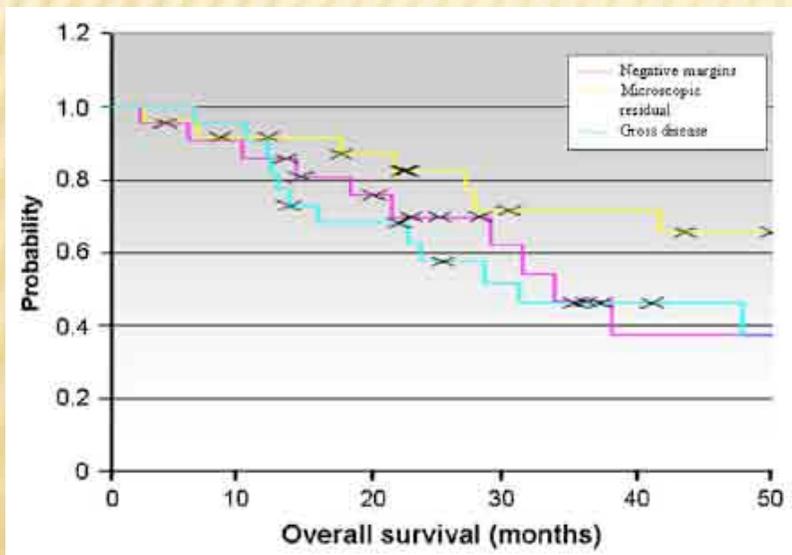
la presenza di M1 al momento di EBRT non predice una peggiore SV:  
SV stimata a 5 anni 54%

# EBRT IN PT CON CARCINOMA TIROIDEO AVANZATO O RECIDIVO NON-ANAPLASTICO: ESPERIENZA DELLO SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

- ✗ Periodo: Aprile 1989 – Aprile 2006
- ✗ 76 Pt sottoposti a EBRT
- ✗ Follow-up mediano: 35.3 mesi (4-178)
- ✗ **12 Pt con CMT (16%)**

## ✗ Criteri inclusione:

- + pT4
- + Margini chirurgici positivi
- + Estensione extratiroidea
- + DTC: mancata captazione 131-I
- + Istotipi scarsamente differenziati
- + Estensione extra-capsula LNF



# EBRT IN PT CON CARCINOMA TIROIDEO AVANZATO O RECIDIVO NON-ANAPLASTICO: ESPERIENZA DELLO SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

- × 12 Pt con CMT (16%)
  - + 3 (25%) → Recidiva loco-regionale  
(stadio iniziale pT4)
- × SV libera da M1 dopo EBRT:
  - + NON differenze tra i vari istotipi

- × EBRT consigliata anche se M1
- × Importantissimo il controllo LR
- × la progressione locale di malattia peggiora in modo significativo la morbilità e la qualità di vita per interessamenti di organi critici:
  - + Esofago
  - + Laringe

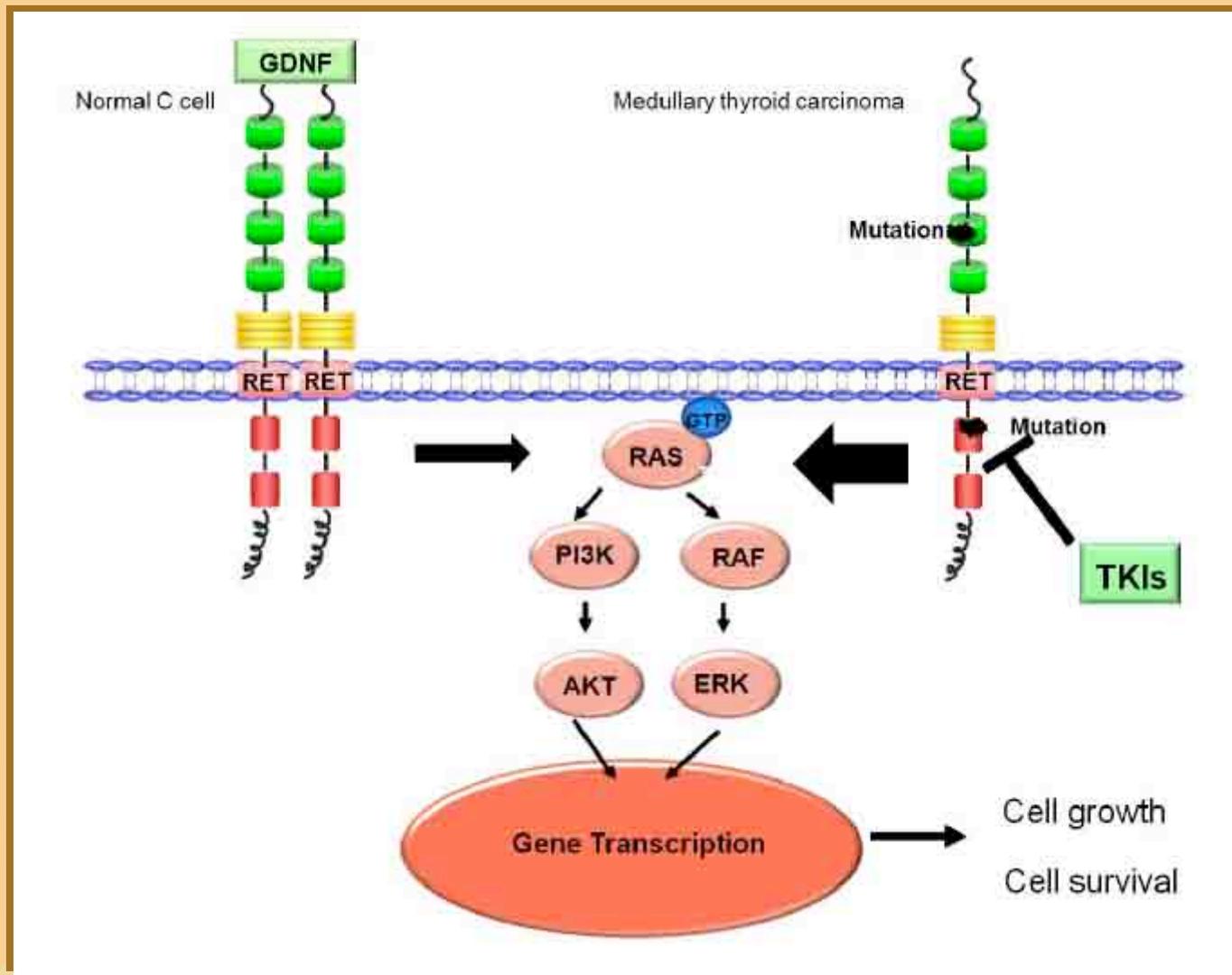


# INDICAZIONI PER RICERCHE FUTURE

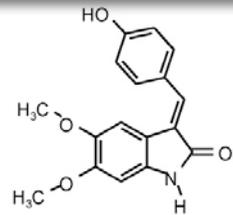
---

- ✘ Definizione del fenotipo neoplastico associato a specifiche mutazioni RET
- ✘ Identificazione di geni potenzialmente modulanti il fenotipo clinico e di “polimorfismi” di RET
- ✘ Miglioramento di modelli murini di MEN 2
- ✘ Nuove acquisizioni sul ruolo della via di segnale RET nella biologia di CMT, incluse tumorigenesi e progressione e per identificare nuove terapie
- ✘ Per le forme familiari, comprendere il perché della selettività tessutale dei tumori, data la mutazione germinale
- ✘ Identificare il ruolo del “bersaglio” RET o della sua cascata di segnale, a livello del gene, mRNA, e/o proteina per prevenire e trattare MEN2
- ✘ Nuove strategie terapeutiche per il CMT metastatico

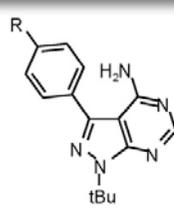
# TARGETED THERAPY FOR ENDOCRINE CANCER: THE MEDULLARY THYROID CARCINOMA PARADIGM



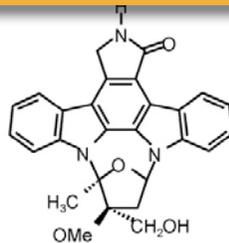
# “TARGETED-TERAPIA” CON INIBITORI DI TIROSINA KINASI PER IL CARCINOMA MIDOLLARE TIROIDEO AVANZATO



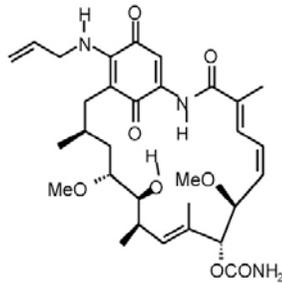
RPI-1



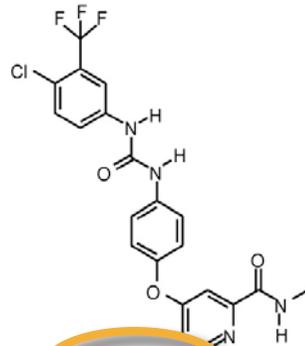
PP1 (R = CH<sub>3</sub>)  
PP2 (R = Cl)



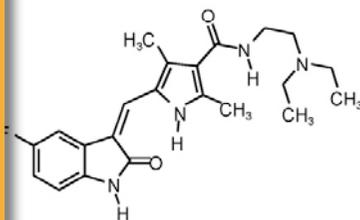
CEP-751



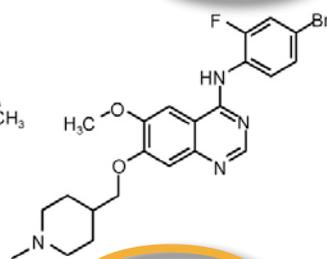
17-AAG



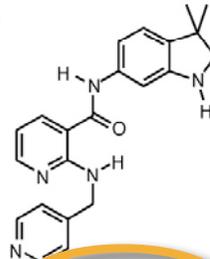
sorafenib



sunitinib



vandetanib



motesanib

- ✘ Molecole inibenti tirosina kinasi con attività antiangiogenetica e antineoplastica diretta
- ✘ Somministrazione orale
- ✘ Effetti collaterali
  - ✘ ipertensione arteriosa
  - ✘ diarrea
  - ✘ lesioni cutanee
  - ✘ astenia
  - ✘ calo ponderale
  - ✘ mialgie

# VANDETANIB IN METASTATIC HEREDITARY MEDULLARY THYROID CANCER: FOLLOW-UP RESULTS OF AN OPEN-LABEL PHASE II TRIAL

30 Pazienti MEN 2 con CMT avanzato	N dei pazienti (%)
Risposta parziale	6 (20)
Stabilità di malattia $\geq$ 24 settimane	9 (30)

Pazienti con riduzione di calcitonina  $\geq$  50% per almeno 6 settimane



19/30 Pt (63%)

# AXITINIB IS AN ACTIVE TREATMENT FOR ALL HISTOLOGY SUBTYPES OF ADVANCED THYROID CANCER: RESULTS FROM A PHASE II STUDY

- ✘ Potente, selettivo inibitore VEGFR1,2,3
- ✘ Studio in fase II, braccio unico
- ✘ Coorte di 60 pazienti con ca tiroideo
- ✘ Endpoint primario:  
Risposta secondo il RECIST
- ✘ Endpoint secondari:  
Durata di risposta  
Sopravvivenza libero da progressione  
Sopravvivenza complessiva  
Sicurezza farmaco  
Modulazione di VEGFR solubili

- ✘ 25 F, 35 M, età media 59 aa (26-84)
- ✘ 30 ca papillare  
15 ca follicolari (11 variante cc Hürthle)  
**11 MTC**, 2 Anaplastici, 2 Altri
- ✘ Dose media Axitinib: 9.8 mg/die p.o. (2.1-13.6)
- ✘ Durata media terapia: 4.8 mesi (0.07-24.5)
- ✘ Follow-up medio: 16.6 mesi
- ✘ Riduzione posologia: 23 Pz (38%)
- ✘ Sospensione axitinib: 32 Pz (53%)
- ✘ Sopravviv. progression-free: 18.1 mesi
- ✘ Stabilità di malattia  $\geq 16$  settimane: 38% Pt

## AXITINIB: RISPOSTA PER ISTOTIPO

*Cohen EEW et al, 2008 J Clin Oncol;26:4708-13*

Istologia	N° di pazienti (%)			
	Risp. Parziale	Mal. Stabile	Progressione	
Papillare n=30	Indeterminata 8 (26.6)	12 (40)	2 (6.6)	8 (26.6)
Follicolare n=15	6 (40)	7 (46.6)	1 (6.6)	1 (6.6)
<b>Midollare n=11</b>	<b>2 (18.2)</b>	<b>3 (27.3)</b>	<b>0</b>	<b>6 (54.5)</b>
Anaplastico n=2	1	0	1	0
Altri n=2	1	1	0	0

Pz. con iniziale risposta  
o stabilità di malattia



5/11 Pz. (45%)

## PHASE II STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF MOTESANIB IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE OR SYMPTOMATIC, ADVANCED OR METASTATIC MTC

- × Inibitore di VEGFR 1,2,3, PDGFR, Kit

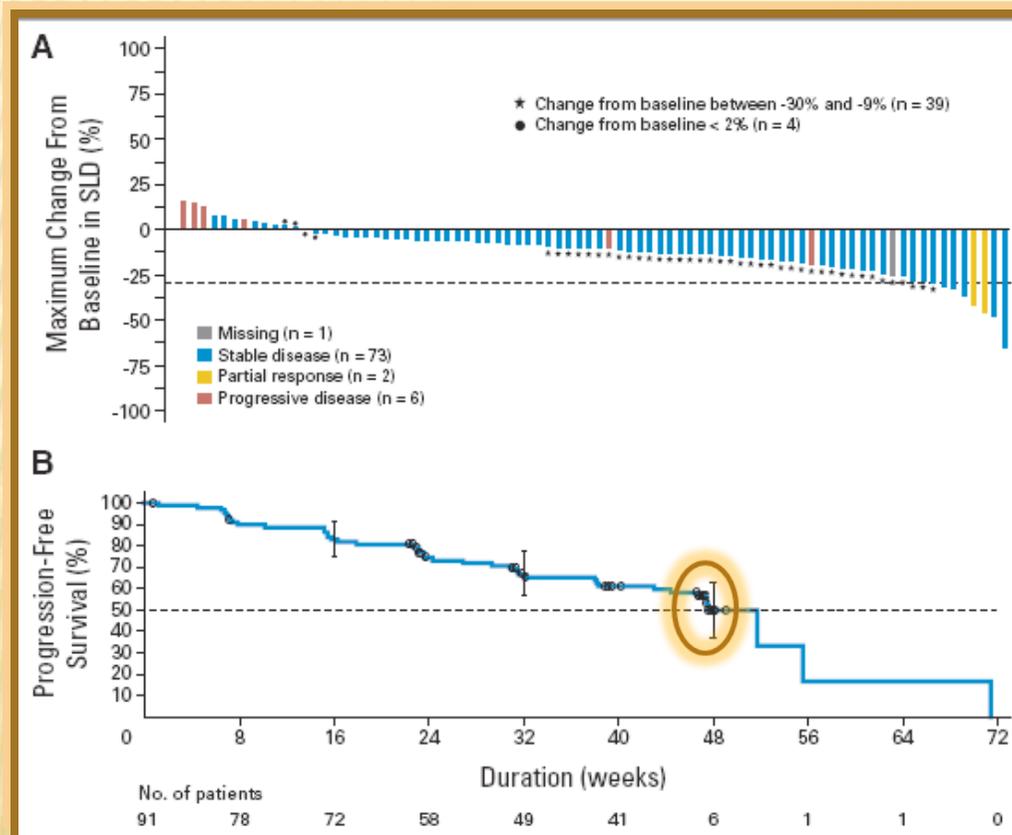
Studio in fase II, braccio unico

- × 10 paesi, 42 centri
- × Luglio 2005-Marzo 2006
- × Coorte di 91 pt con CMT
- × Endpoint primario:  
Risposta secondo il RECIST
- × Endpoint secondari:  
Durata di risposta  
Sintomi CMT-correlati  
Tempo di risposta  
Sopravvivenza libero da  
progressione  
Sopravvivenza complessiva  
Variazione markers tumorali  
Sicurezza farmaco

- × 32 F, 59 M, Età m. 49 aa (18-77)
- × 84% Pt → sCMT
- × 93% Pt → M1
- × Motesanib 125 mg/die
- × Durata mediana T: 38 settimane
- × Follow-up mediano: 49 settimane
- × Sospensione motesanib: 54 Pt (59%)

*Schumberger M et al,  
J Clin Oncol 2009;27:3794*

# PHASE II STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF MOTESANIB IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE OR SYMPTOMATIC, ADVANCED OR METASTATIC MTC

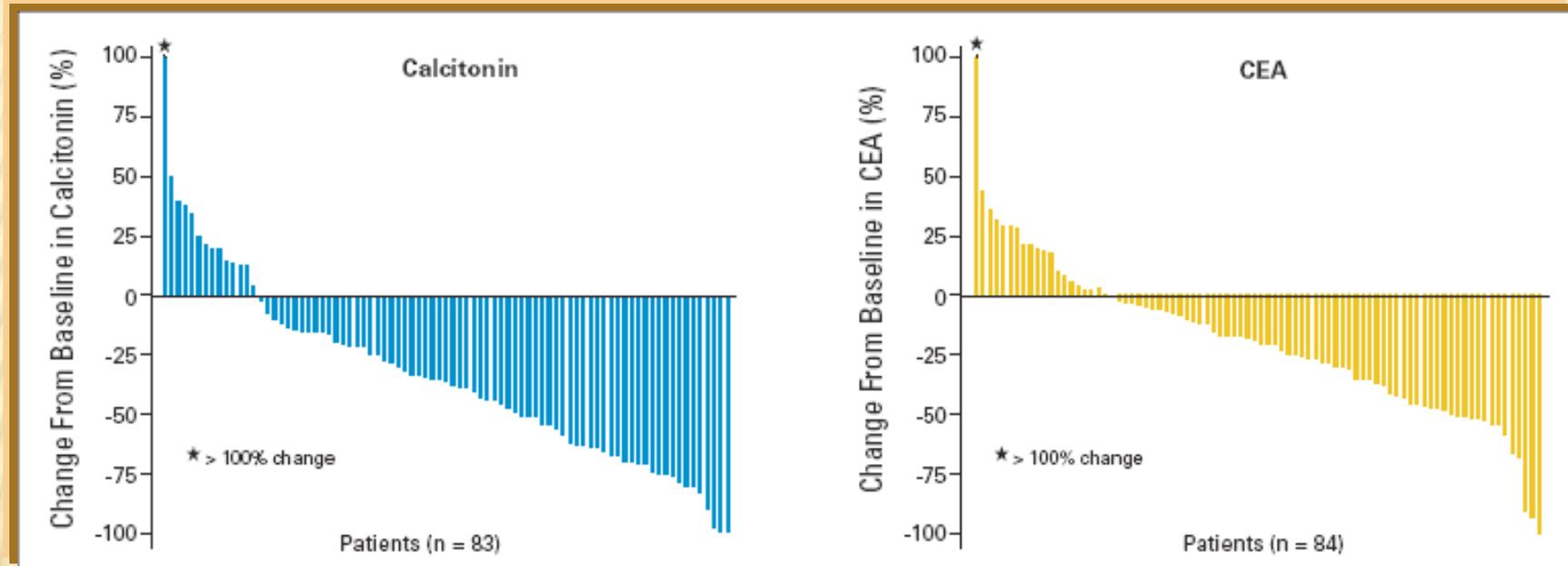


- ✘ Risposta parziale obiettiva: 2Pt
- ✘ Benefici clinici: 46 Pt (51%)
- ✘ Tempo di risposta: 10-15 sett.
- ✘ Sopravvivenza:
  - ✘ Pt viventi: 67 (74%)
  - ✘ Pt deceduti: 24 (26%)
- ✘ Sopravvivenza progression-free a 48 settimane: 50% Pt



*Schumberger M et al, J Clin Oncol 2009;27:3794*

# PHASE II STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF MOTESANIB IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE OR SYMPTOMATIC, ADVANCED OR METASTATIC MTC



- ✗ Riduzione di CT: 83% Pt
- ✗ Riduzione di CEA: 75% Pt

## EFFETTI COLLATERALI

- ✗ Diarrea 41%
- ✗ Astenia 41%
- ✗ Ipertensione 27%
- ✗ Anoressia 27%
- ✗ Nausea 26%

*Schumberger M et al, J Clin Oncol 2009;27:3794*

# TRIAL CLINICI IN CORSO PER CMT AVANZATO (1)

Farmaco	Fase Studio/periodo	Caratteristiche farmaco	Obiettivo
Sunitinib	II Multic. 2007-11 In corso (Francia)	Inibitore TK, VEGFR2, PDGFR $\beta$	Risposta tumorale, sicurezza in Pz con DTC avanzato, ca anaplastico o MTC
Irofulven + capecitabina	II 2005-8 completato	Agente alchilante + profarmaco 5FU	Efficacia e sicurezza in Pt con DTC avanzato o M1, ca anaplastico o MTC
Pazopanib	II Multic. 2008-10	Inibitore TK, VEGFR2, PDGFR $\alpha$ , $\beta$ , e cKIT	Sicurezza ed efficacia in Pz DTC refrattario a 131I, anaplastico o MTC
17N-allylamino- 17demethoxygeld anamycin-17AAG	II Multic. 2004 In corso	Inibitore Hsp90	Efficacia e tollerabilità in Pz con DTC o MCT avanzato o M1
Gefitinib	II 2003- In corso Open label	Inibitore recettore EGF	Efficacia (RECIST) e tollerabilità in Pz con DTC o MCT avanzato o M1
XL 184	III	Inibitore TK, VEGFR, MET	MTC

[www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

[www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)

---

*I primi trial clinici con le terapie “targeted” per il trattamento di CMT metastatico fanno rilevare effetti clinici anche importanti, quali la stabilizzazione di malattia, ma per periodi limitati, e con tossicità significativa.*

*E’ verosimile che una singola terapia-bersaglio non sarà il trattamento ottimale per il CMT metastatico, ma che si renderà necessaria una terapia combinata o sequenziale con più agenti per un effetto terapeutico sinergico senza potenziare la tossicità*



*...Grazie per  
l'attenzione...*

