

**CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE:  
DALLA DIAGNOSI AL FOLLOW-UP**

**Le questioni aperte, le risposte possibili**

**21 Marzo 2009 - Bologna**

**La chemioterapia e i nuovi farmaci:  
quale ruolo nella pratica clinica?**

*Nadia Cremonini*

U.O.C. Endocrinologia e Malattie del Ricambio  
Ospedale Maggiore – Azienda UsI Bologna



# Ca differenziato della tiroide

Le metastasi a distanza si riscontrano in meno del 10% dei pazienti con DTC, MA rappresentano la causa più frequente di decesso DTC-correlato

Minoranza di  
pazienti con DTC

Recidiva loco-regionale della malattia o metastasi che non rispondono allo  $^{131}\text{I}$ , a radioterapia esterna o che non possono essere trattate chirurgicamente

Unico agente chemio-  
terapico approvato da FDA  
per il carcinoma tiroideo

Doxorubicina

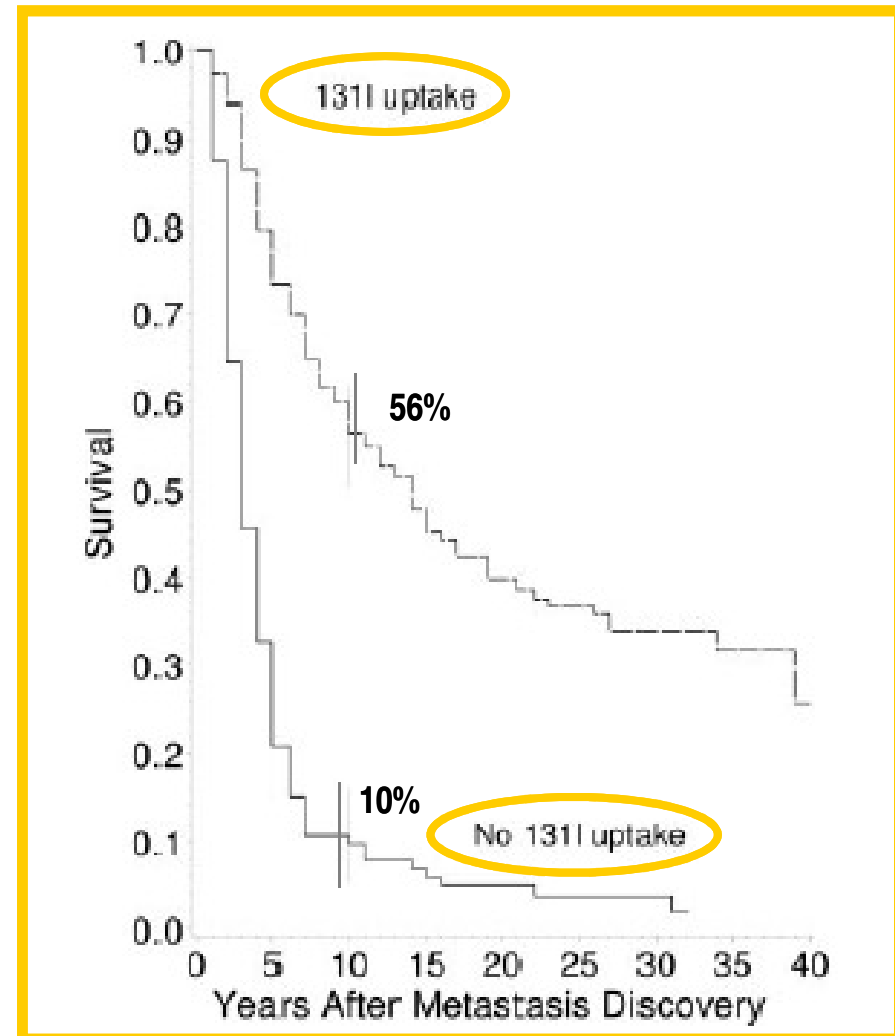
Ultimo decennio: grandi progressi  
nella comprensione delle basi molecolari  
della carcinogenesi tiroidea

Ricerca di agenti con azione  
specifico sui punti di altera-  
zione molecolare, e l'iden-  
tificazione di nuove terapie:  
**“TARGETED THERAPY”**

## Sopravvivenza: correlazione con capacità iodio captante di M1

- 444 Pazienti
- M1 da PTC o FTC
- 223 M1 polmonari
- 115 M1 ossee
- 82 M1 polmonari + ossee
- 24 M1 in altre sedi

*Durante C et al, 2006 J C E M;  
91: 2892-2899*



## Linee Guida SIE-AIMN-AIFM 2004

• I pazienti con lesioni che hanno perso la capacità di captare  $^{131}\text{I}$  è stato proposto trattamento con derivati dell'acido retinoico per re-differenziare il tessuto tumorale e consentire il ripristino della attività iodocaptante.

Tale approccio non ha confermato la sua efficacia clinica

• Il trattamento mono e polichemioterapico non ha dimostrato significativa efficacia terapeutica e trova indicazione solo nei pazienti con neoplasie scarsamente differenziate, a carattere progressivo e con lesioni secondarie non iodocaptanti

# The ATA Guidelines Taskforce

*Cooper DS et al, Thyroid 2006;16:133*

✱ R41. There are not data to support the use of adjunctive chemotherapy in the management of differentiated thyroid cancer.

✱ Doxorubicin (adriamycin) may act as a radiation sensitizer in some tumors of thyroid origin (*Kim, 1983; Kim, 1987*) and could be considered for patients with locally advanced disease undergoing external beam radiation

✱ R42. There is **NO ROLE** for the routine adjunctive use of chemotherapy in patients with differentiated thyroid cancer  
*Recommendation F*



# Guidelines for the management of thyroid cancer - 2007

British Thyroid Association

Royal College of Physicians

## Palliative chemotherapy

- ↓ Palliative chemotherapy may have a role in end-stage disease uncontrolled by surgery,  $^{131}\text{I}$  therapy or external beam radiotherapy. The agents used are doxorubicin and cisplatinium, but durable responses are uncommon.
- ↓ Chemotherapy should be used only in patients with progressive and symptomatic disease **(IV, C)**.



# Chemioterapia: quale efficacia?

Risposta

0 – 22 % con Doxorubicina  
Doxorubicina + Cisplatino

Risposta

Parziale e transitoria

Risposta

Non modifica la sopravvivenza

*Droz JP et al, 1990 Tumori*

*De Besi P et al, 1991 J Endocrinol Invest*

*Shimaoka K et al, 1985 Cancer*

*Haugen BR et al, 1999 Sem Surg Oncol*

# A phase II trial of doxorubicin and interferon alpha 2b in advanced, non MTC thyroid cancer

- ☼ 17 pazienti : 15 DTC  
2 Anaplastici
- ☼ Et  media: 69 aa (54-85)
- ☼ Arruolamento: Settembre 1993  
Febbraio 2002
- ☼ Schema terapia:  
INF alfa 2b 12 MIL U/m<sup>2</sup> gg 1-5  
Doxorubicina 40 mg/m<sup>2</sup> g. 3  
ogni 28 giorni

## RISULTATI

- ☼ 1 Riposta parziale (6%)
  - ☼ 10 Stabilizzazione Malattia (62%)
  - ☼ 5 Progressione Malattia (31%)
- 
- ☼ Tempo per progressione 5.6 mesi
  - ☼ Sopravivenza media 26.4 mesi
  - ☼ Tossicit  : alta percentuale e severa

**L'associazione di interferone ad alte dosi alla doxorubicina  
Aumenta la tossicit  senza potenziarne l'attivit  antitumorale**





## Quando ricorrere alla chemioterapia?

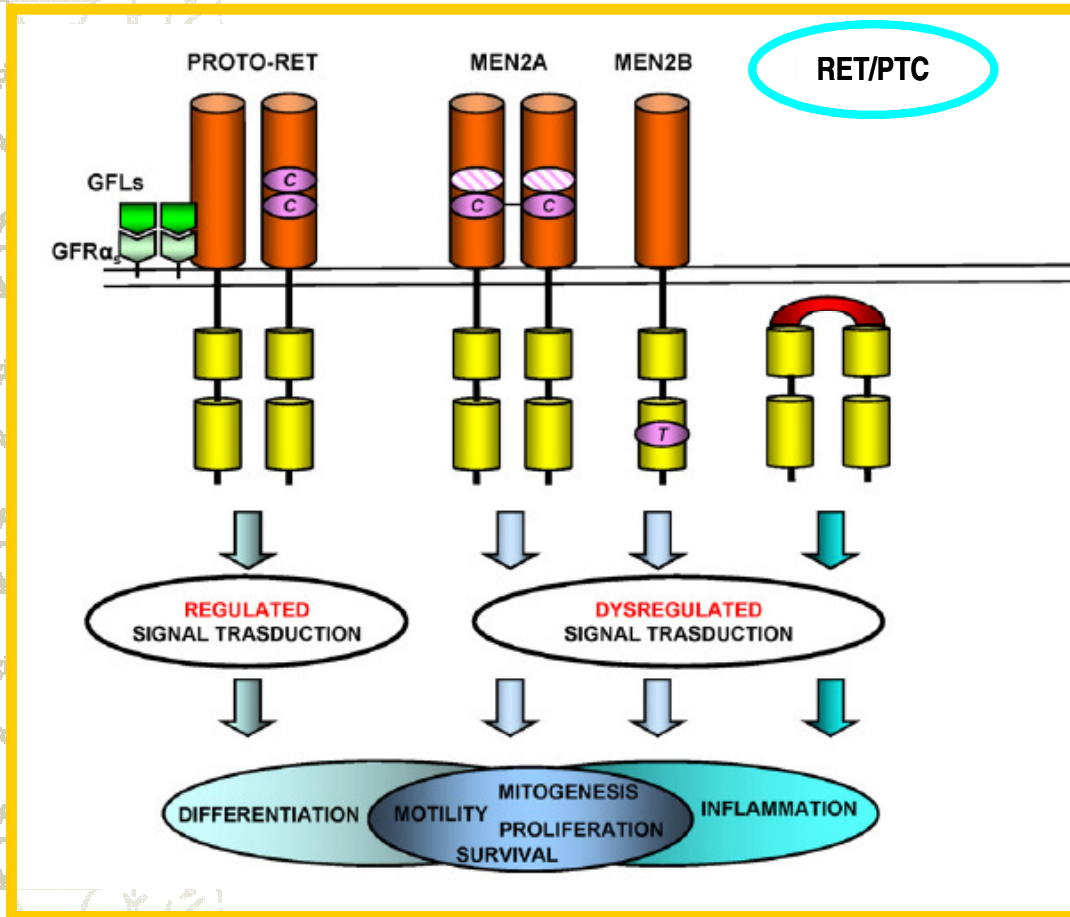
⇒ Utilizzo ristretto ai pazienti con malattia in rapida progressione, sintomatici, con M1 non captanti  $^{131}\text{I}$ , non trattabili con chirurgia o altre terapie

⇒ Se non disponiamo di Trial Clinici con altri farmaci\*

⇒ Se il Paziente preferisce la chemioterapia\*

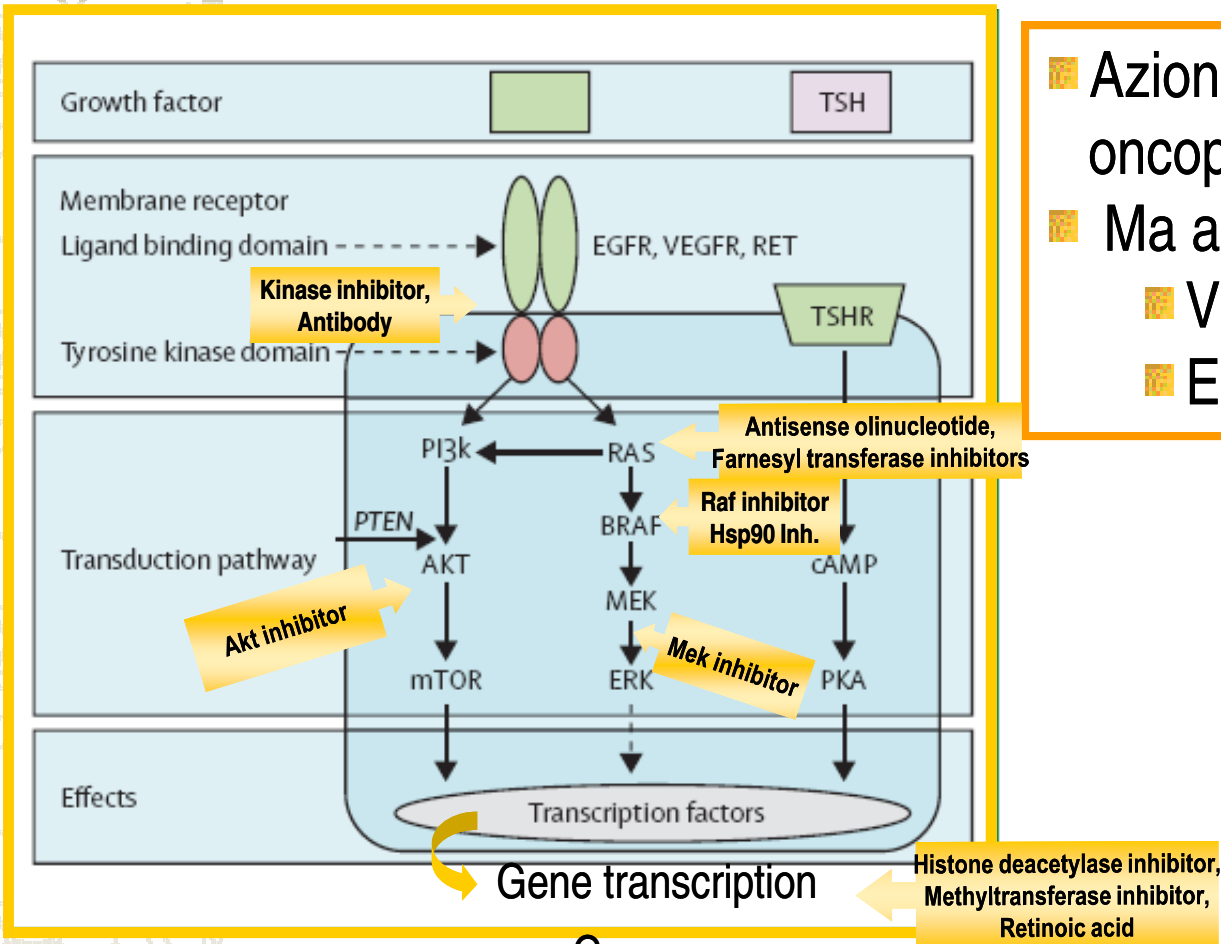
\* Raccomandazione C – ATA 2006

# Riarrangiamenti di RET/PTC nel ca papillifero della tiroide



- 5-30% PTC spontanei
- 60-70 % PTC indotti da radiazioni ionizzanti
- 13 forme di RET/PTC
  - RET/PTC3: tall cell PTC

# “Terapia mirata” per il carcinoma tiroideo avanzato



- Azione inibente su singole oncoproteine
- Ma anche su altre proteine
  - VEGFR (1,2,3)
  - EGFR



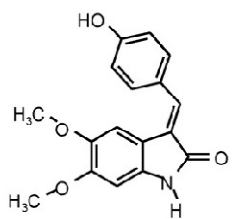
# Guidelines for the management of thyroid cancer - 2007

British Thyroid Association

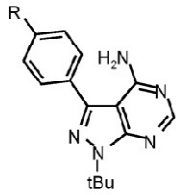
Royal College of Physicians

- New treatments are coming online based upon an emerging understanding of the pathobiology of the disease.
- Agents that target different pathways are being developed and evaluated in clinical trials, and **it may be appropriate to offer a patient with advanced disease the opportunity of participating in such a trial.**

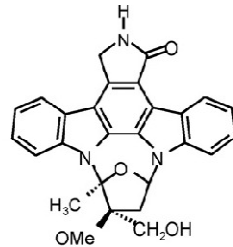
# “Terapia mirata” con inibitori di tirosina kinasi per il carcinoma tiroideo avanzato



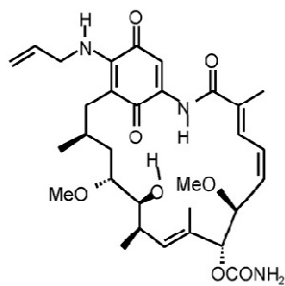
RPI-1



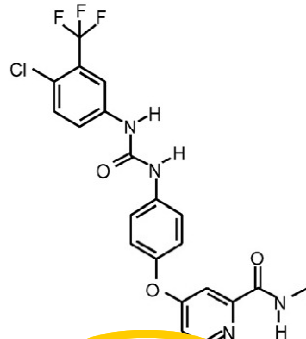
PP1 (R = CH<sub>3</sub>)  
PP2 (R = Cl)



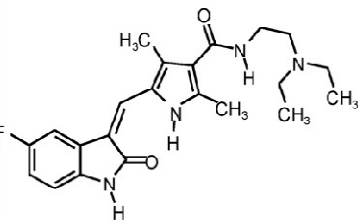
CEP-751



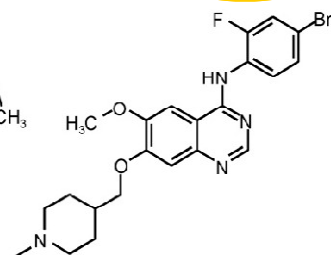
17-AAG



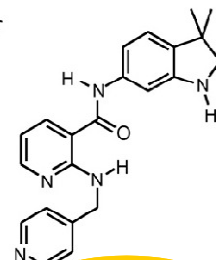
sorafenib



sunitinib



vandetanib



motesanib

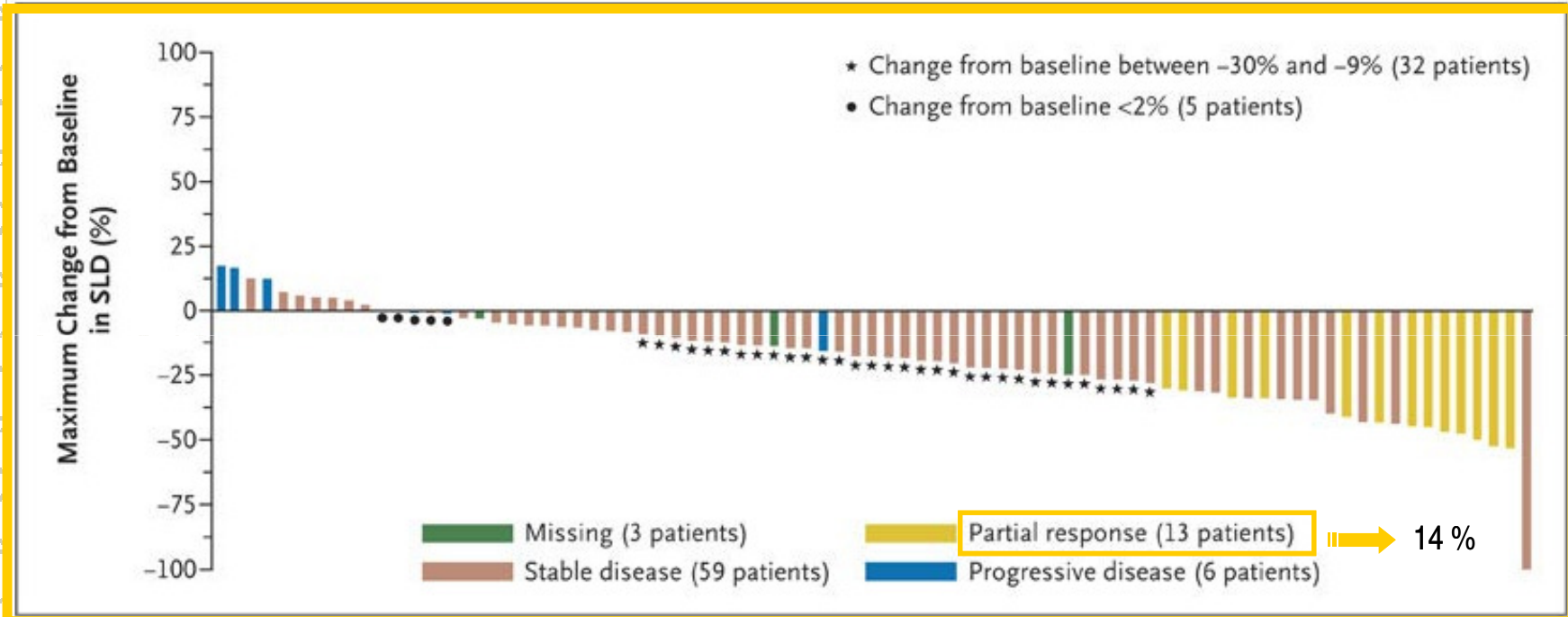
- ☛ Molecole inibenti tirosina kinasi con attività antiangiogenetica e antineoplastica diretta
- ☛ Somministrazione orale
- ☛ Effetti collaterali
  - ☛ ipertensione arteriosa
  - ☛ diarrea
  - ☛ lesioni cutanee
  - ☛ astenia
  - ☛ calo ponderale

# Motesanib Diphosphate in Progressive Differentiated Thyroid Cancer

- ☼ Studio in fase II
- ☼ Coorte di pazienti con DTC
- ☼ 42 Centri, 10 Paesi
- ☼ Endpoint primario:
  - Risposta secondo il RECIST
- ☼ Endpoint secondari:
  - Durata di risposta
  - Sopravvivenza libera da progressione
  - Tempo di risposta
  - Sopravvivenza complessiva
  - Eventi avversi
  - Variazioni di tireoglobulina

- ☼ 93 Pazienti DTC iodio-resistente
- ☼ 1 DTC localm. Avanzato, 92 DTC M1
- ☼ 44 F, 49 M, età media 62 aa (36-81)
- ☼ 57 ca papillare, 17 ca cc Hürthle, 15 ca follicolare, 4 altri
- ☼ 33 tumori: screening genetico (RET, BRaf, RAS, PIK3CA, RET/PTC1 e 3, PAX8-PPAR $\gamma$ 1)
- ☼ Motesanib 125 mg/die p.o.

# Motesanib Diphosphate in Progressive Differentiated Thyroid Cancer



Risposta PTC o VFPTC (57 Pt) → 12 %

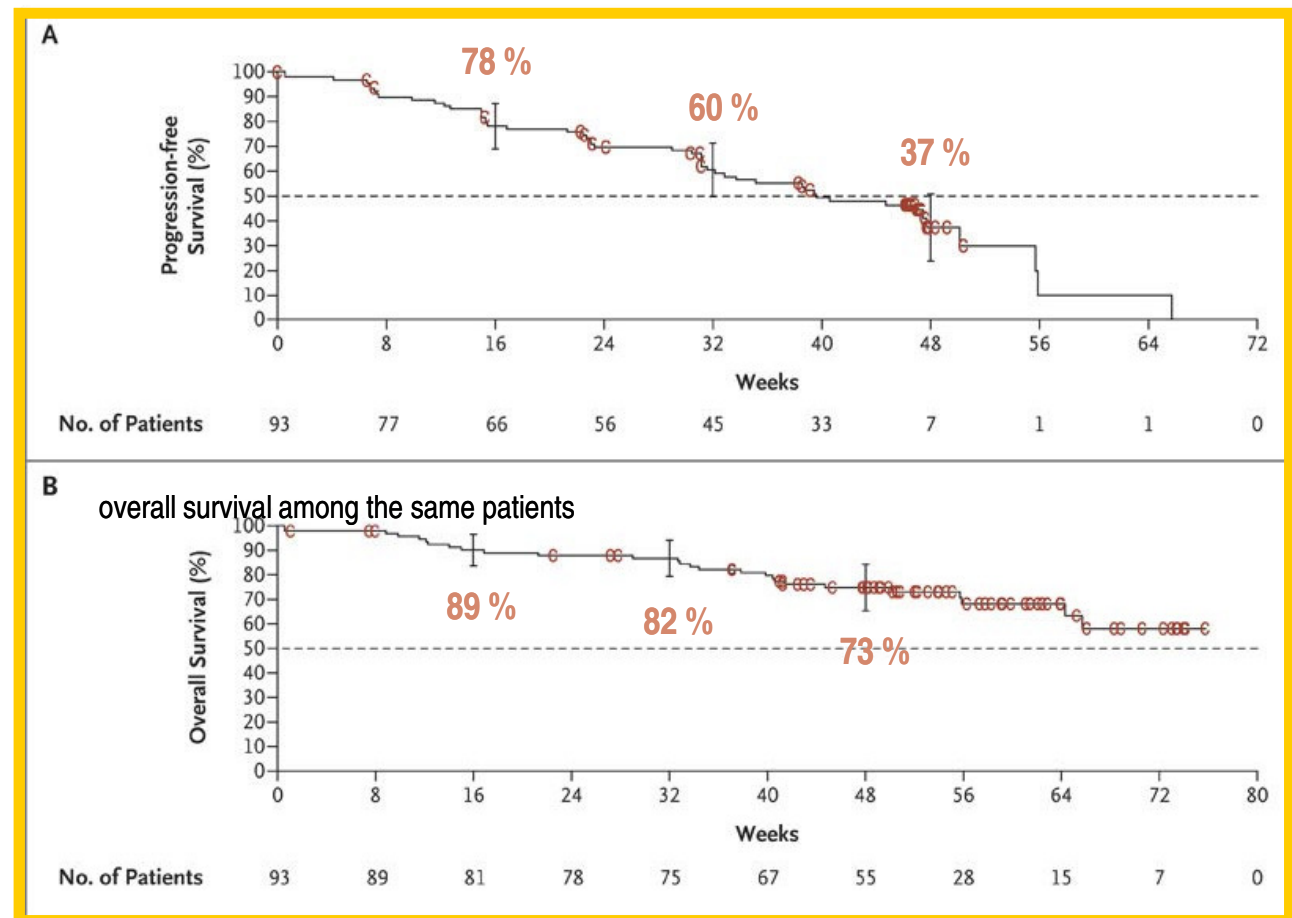
Risposta FTC o HC (36 Pt) → 17 %

Non associazione tra presenza o assenza di mutazione *BRAF* V600E (10 e 15 Pt) e outcome clinico

# Motesanib Diphosphate in Progressive Differentiated Thyroid Cancer

- ✚ SD  $\geq$  24 settimane:  
35% pazienti
- ✚ Durata mediana di risposta (stimata) :  
32 settimane
- ✚ SV mediana libera da progressione di malattia (stimata):  
40 settimane

Kaplan–Meier Analysis of Progression-free Survival and Overall Survival





## Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer

- ☼ Studio in fase II
- ☼ Coorte di 30 pazienti con DTC
- ☼ Febbraio 2006-Settembre 2007
- ☼ Endpoint primario:  
Risposta secondo il RECIST
- ☼ Endpoint secondari:  
Migliore risposta  
Durata di risposta  
Tempo libero da progressione  
Progressione clinica  
Decesso

- ☼ Pazienti DTC iodio-resistente, M1
- ☼ 15 F, 15 M, età media 6 aa (31-89)
- ☼ 18 ca papillare, 9 ca follicolari/variante a cc Hürthle, 2 Scars. differenziato  
1 MTC
- ☼ FDG-PET positiva 28 Pt
- ☼ Sorafenib 400 mg x 2/die p.o.
- ☼ Trattamento minimo: 16 settimane

## Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer

RISPOSTA	N° Pazienti	%
Pazienti valutabili	25	83
Migliore risposta (RECIST):		
Risposta completa	0	0
Risposta parziale ( $\geq 30\%$ )	7	23
Malattia stabile	16	53
Beneficio clinico (PR+SD)	23	77
Progressione di malattia	2	3
Sopravvivenza mediana		
libera da progressione (settimane)		
Complessiva	79	
Pazienti DTC	84	

# Vi è correlazione tra mutazione genetica tumorale e risposta alla terapia mirata?

Henderson YC et al, 2008 Clin Cancer Res;14:4908-14

## Sorafenib inibisce la crescita tumorale nel topo

Mutazione	Trattamento	N° topi	Volume medio tumore (mm <sup>3</sup> )	95% CI (mm <sup>3</sup> )	P
<b>RET/PTC1</b>	Veicolo – 1° tempo	7	101.5	36.7-166.3	-
	Sorafenib – 1° tempo	8	0	0	<0.001
	Veicolo – 2° tempo	4	701.9	590.7-813.1	-
	Sorafenib – 2° tempo	3	45.8	20.3-71.3	<0.001
<b>B-RAF</b>	Veicolo – 1° tempo	5	252.3	206.0-298.6	-
	Sorafenib – 1° tempo	7	115.7	78.1-153.3	0.001
	Veicolo – 2° tempo	8	297.3	255.6-339.0	-
	Sorafenib – 2° tempo	8	139.3	115.9-162.7	<0.001

La biologia molecolare tramite l'individuazione della mutazione genetica somatica tumorale ci può aiutare nella scelta del farmaco

## Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer

- 43 Pazienti (37 DTC, 6 MTC)
- 25 M, 18 F
- Età media 58
- 34/37 pazienti con DTC trattati con RAI
- Protocollo: sunitinib 50 mg/ p.o.,  
4 settimane on / 2 settimane off
- Endpoint primari: RECIST e risposta biochimica

*Cohen EE et al,  
2008 J Clin Oncol;26:6025*

### RISULTATI

- 31 pazienti DTC trattati con 2 cicli
- Risposta parziale 13%
- Malattia stabile 68%
- Progressione di malattia 10%
- Non valutabile 13%

## A che punto siamo con la “terapia mirata” nel DTC refrattario ?

- ✚ Siamo agli albori dell’era della terapia mirata
- ✚ I trial clinici in corso con “terapia mirata” sembrano dare qualche speranza per i nostri pazienti con carcinoma tiroideo avanzato non responsivo a  $^{131}\text{I}$
- ✚ Per una malattia non frequente, come il carcinoma tiroideo avanzato non responsivo a  $^{131}\text{I}$ , sono necessari trial clinici ben disegnati, multicentrici, per arruolare un maggior numero di pazienti, distinti per istotipo
- ✚ La bassa quota di risposte parziali alle “terapie mirate” in studio indica la necessità di valutare nuove molecole più efficaci, e la combinazione di più agenti per un effetto terapeutico sinergico senza potenziare la tossicità
- ✚ Necessità di rigore nel valutare la risposta alle terapie (RECIST)
- ✚ Gli studi futuri dovranno non solo caratterizzare bene i pazienti sotto il profilo clinico, ma anche sotto il profilo del fenotipo molecolare