

CANCERS DIFFERENCIAS DE LA THYROIDE

Preparation et gestion des effets secondaires

SOPHIE LEBoulLEUX
sophie.leboulleux@gustaveroussy.fr

Département de Médecine Nucléaire et de Cancérologie Endocrinienne

Institut de Cancérologie Gustave-Roussy, Villejuif
21 mars 2019



Lenvatinib et vie réelle

75 patients :

Age médian : 65 years [35-88]),

ECOG performance status ≥ 2 chez 12 patients

47 (63%) patients en progression RECIST avant traitement

Traitement à la dose de 24 mg/jour chez 54 patients et < chez 21 patients.

Suivi médian : 7 mois

Durée médiane de ttt : 6 mois

PFS médiane : 10 mois

65 patients évalués RECIST :

Rep partielle : 23 (31%)

Réduction de dose : 59%

Arrêt : 31% pour tox.

Quand débiter un traitement ?

A quelle dose débiter un traitement ?

Comment préparer les patients ?

Quelle surveillance initiale ?

Prise en charge des CTD réfractaires

- Traitement par L-T4: TSH < 0.1 mU/L
- Traitements locaux : chirurgie, radiothérapie, radiofréquence, cryo-ablation
- Imagerie tous les 6 mois
 - Si stable: surveillance
 - Si progression (critères RECIST : $\geq 20\%$ en 6-15 mois) :
Besoin de traitements systémiques → ITK
 - **Symptômes**
 - **Localisations des métastases à distance**
 - **Masse tumorale**
 - **Vitesse de croissance tumorale**
 - **Age**
 - **Co-morbidités**

Quand débiter un Traitement ?

Faut-il attendre des symptômes pour traiter ?

En absence de symptômes, à quelle taille débiter?

Quid du temps de doublement ?

Ne pas attendre les symptômes !

Contre:

- Signes neuro / hémoptysie / douleur osseuse**
- ttt symptômes nécessite souvent un traitement local**
- RP : 65%**
- Nbre de lignes de traitement**
- Réponse et taille tumorale**

Traitement & Masse tumorale?

Taille de la plus grosse lésion?

Somme des lésions cibles?

Ensemble du volume tumoral: volume morpho, Metabolic Volume, TLG

Si Nodules pulmonaires :

10 mm

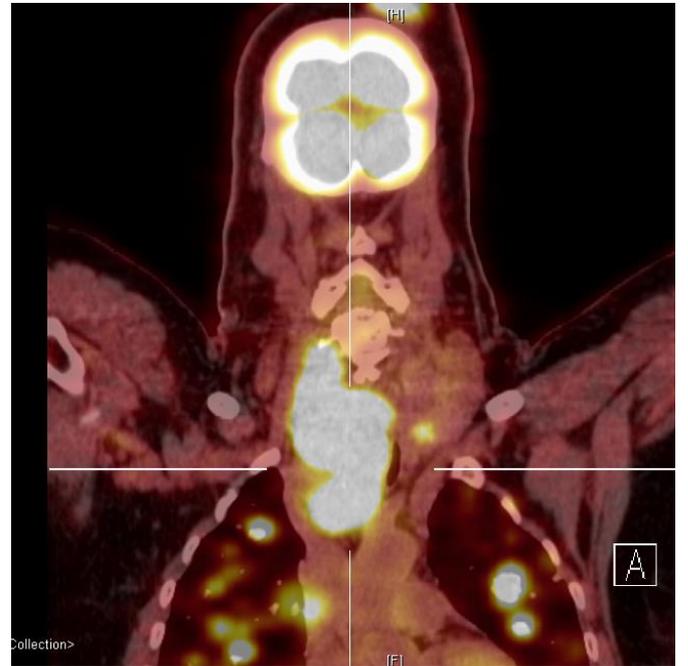
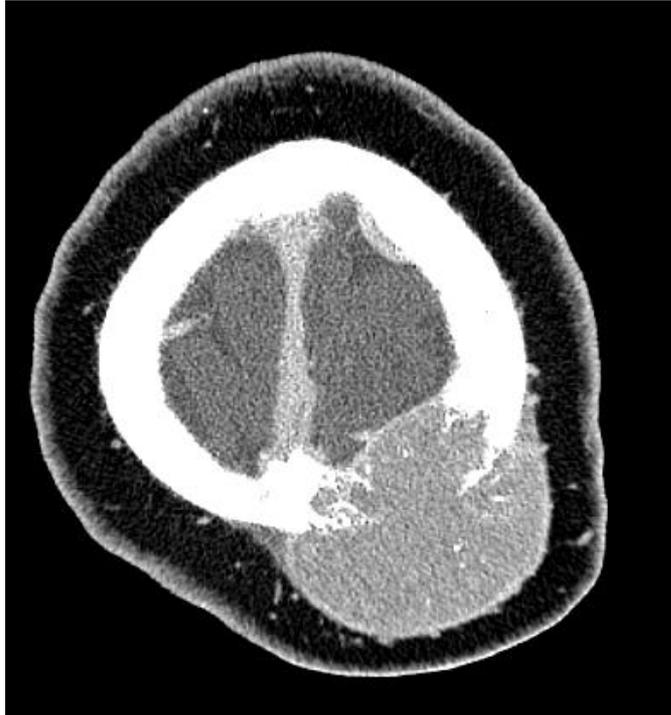
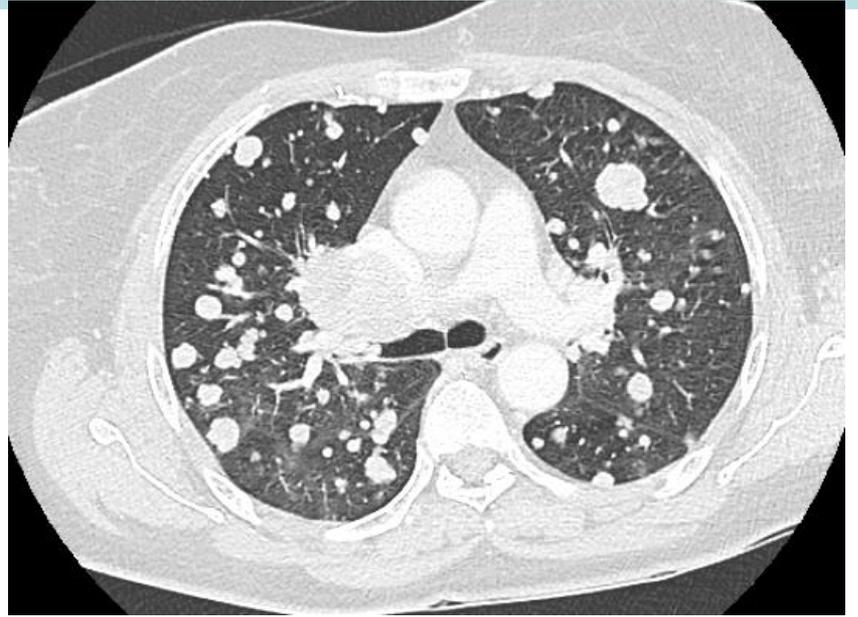
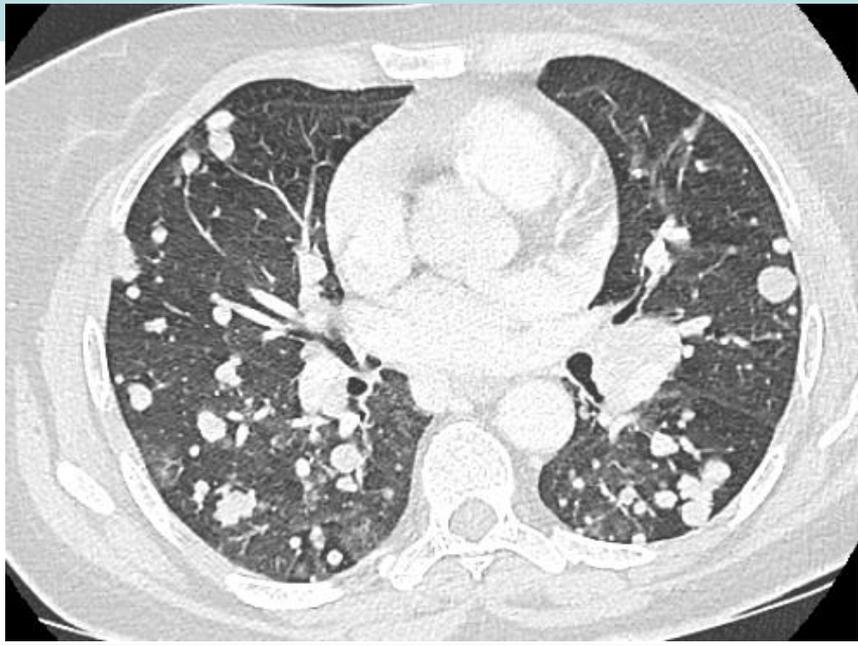
15 mm

20 mm

25 mm

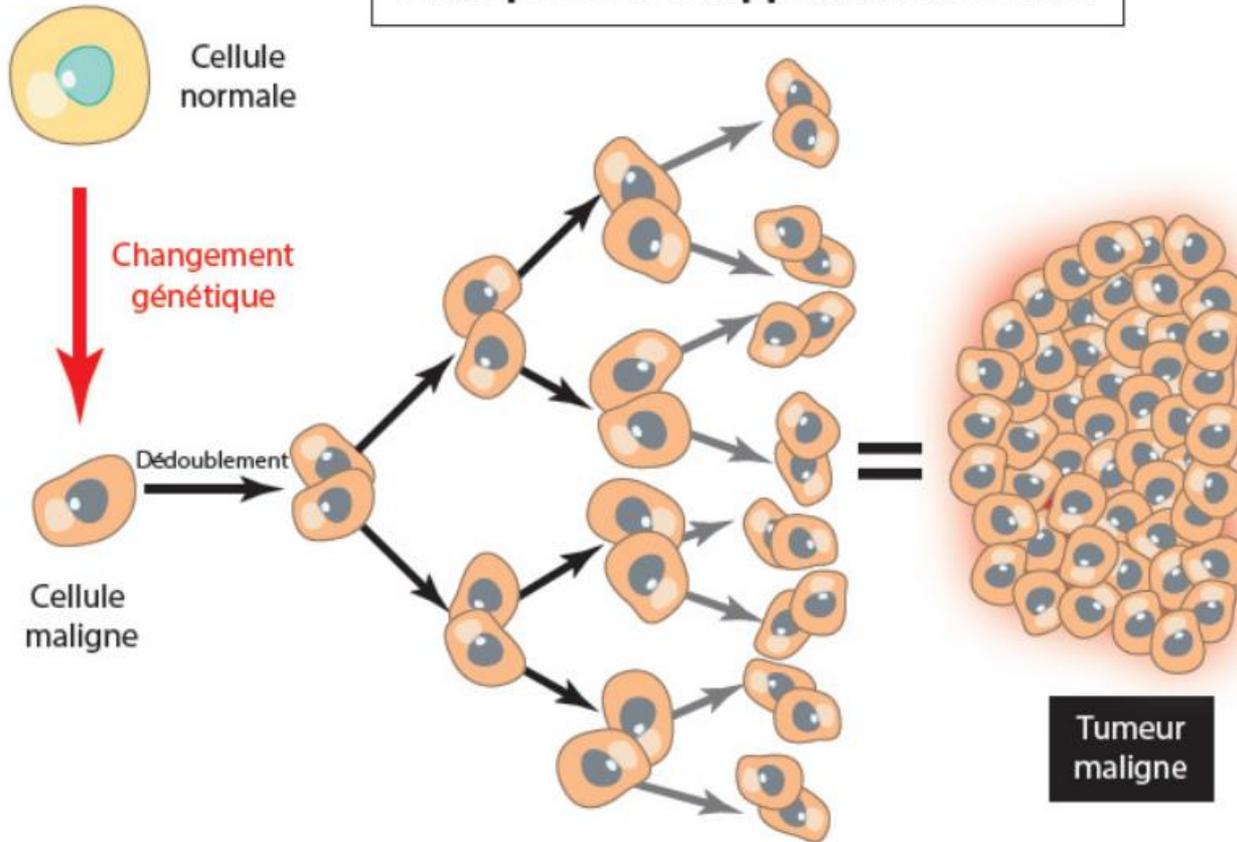
30 mm

35 mm



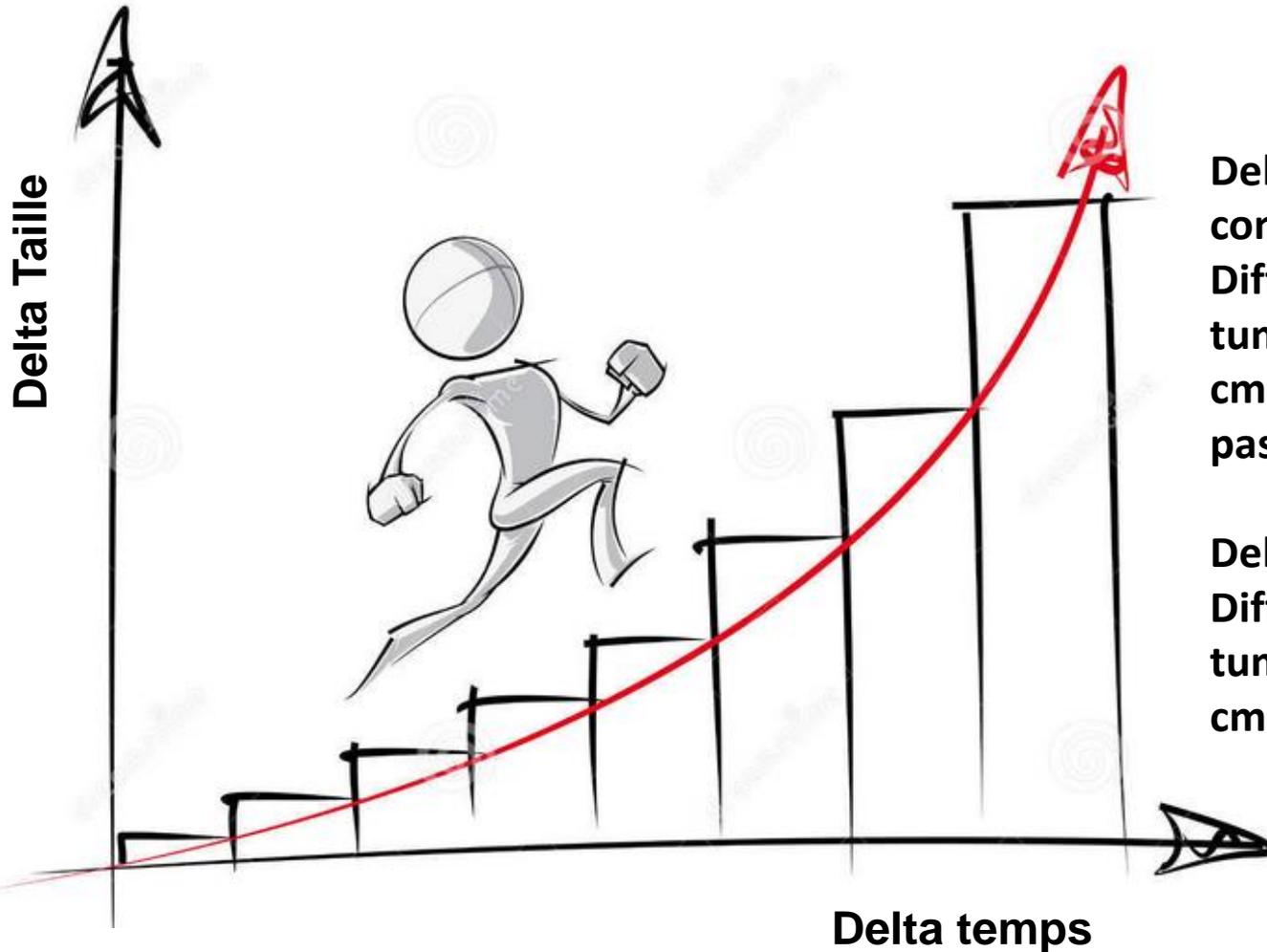
Croissance tumorale

Principe de développement du cancer



Croissance exponentielle = doublement du volume tumoral pour un intervalle de temps constant

Croissance tumorale: fonction exponentielle



Delta Taille doit prendre en compte la taille initiale:
Différence entre une tumeur qui passe de 2 à 4 cm et une tumeur qui passe de 10 à 12 cm

Delta Temps :
Différence entre une tumeur qui passe de 2 à 4 cm en 3 ans ou en 3 mois

	Diamètre	Surface (ronde) ($4\pi r^2$)	Volume (sphère) ($4/3\pi r^3$)
	RECIST	WHO	
Baseline	20 mm		
Evaluation	24 mm		
	+4 mm		
	+20%		

	Diamètre	Surface (ronde) ($4\pi r^2$)	Volume (sphère) ($4/3\pi r^3$)
	RECIST	WHO	
Baseline	20 mm	12,6 cm ²	
Evaluation	24 mm	18,1 cm ²	
	+4 mm		
	+20%	+44%	

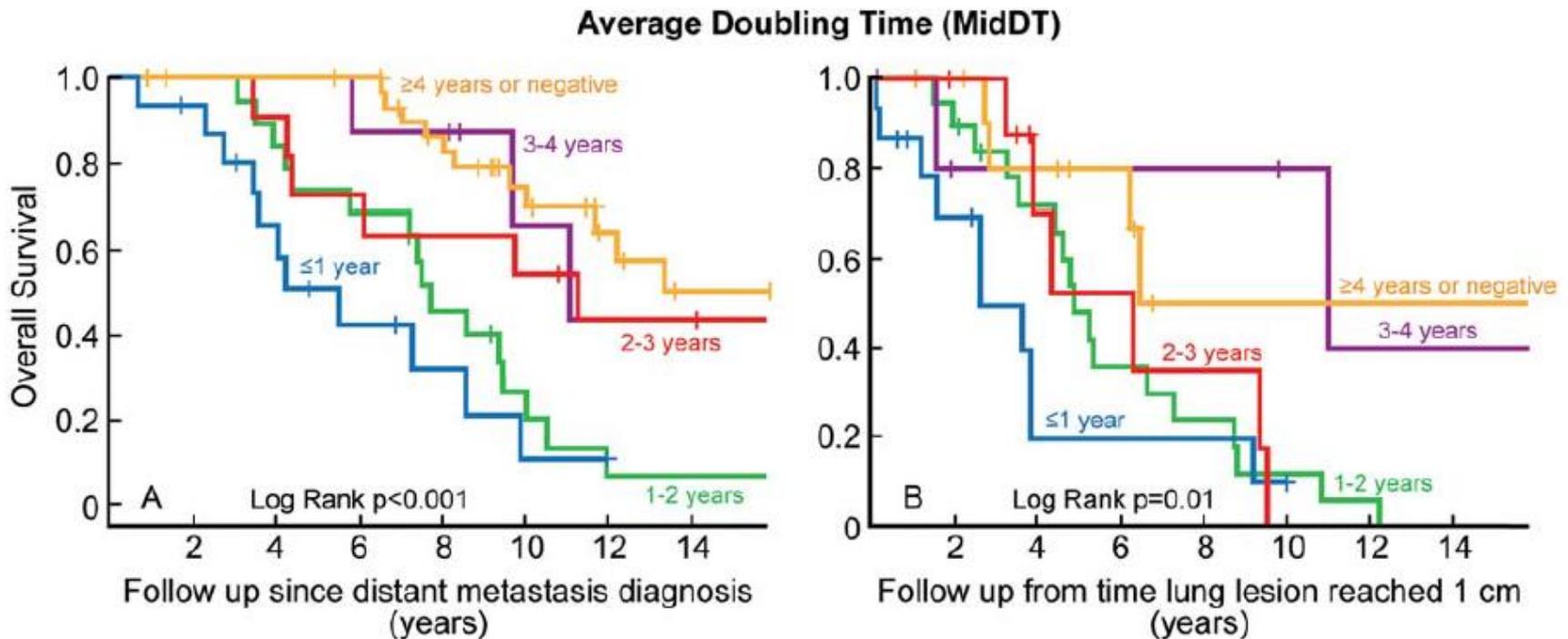
	Diamètre	Surface (ronde) ($4\pi r^2$)	Volume (sphère) ($4/3\pi r^3$)
	RECIST	WHO	
Baseline	20 mm	12,6 cm ²	33,5 cm ³
Evaluation	24 mm	18,1 cm ²	57,9 cm ³
	+4 mm		
	+20%	+44%	+75%

Croissance tumorale

Pente évolutive tumorale :

- **% d'augmentation dans un intervalle de temps : +20% en 12 mois:
Tumour growth rate : TGR**
- **Temps de doublement : temps nécessaire pour que la tumeur double de volume**

Corrélation temps de doublement tumoral (méta pulmonaires) et survie



Corrélation temps de doublement tumoral (méta pulmonaires) et survie

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%	–

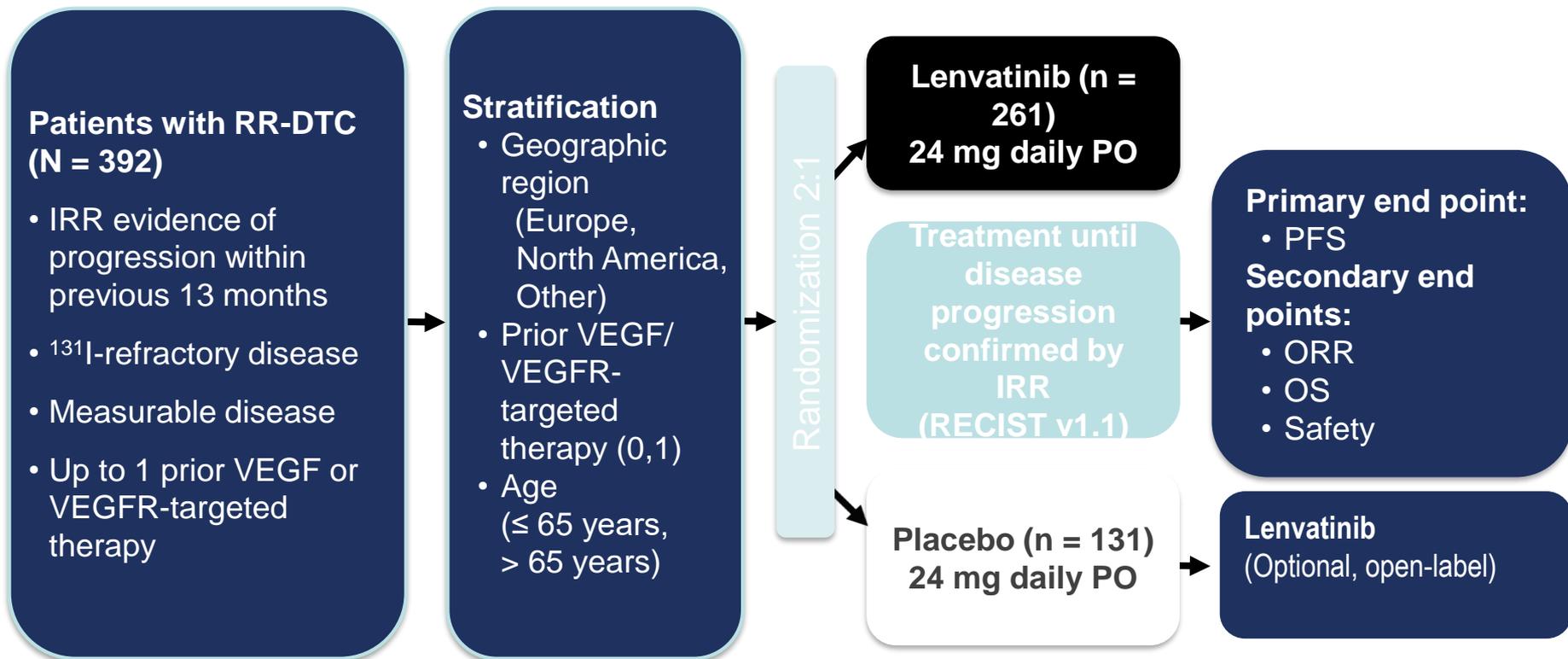
Abbreviations: midDT, average tumor volume doubling time; OS, overall survival; y, years.

Quand débiter un ITK : selon la taille et le temps de doublement

Table 3
Diameter doubling times and tumor diameters that should prompt consideration for multitargeted kinase inhibitor therapy.

Diameter doubling time, years	Corresponding increase in maximum diameter per year, %	Diameter of metastatic focus that should prompt consideration for initiation of multitargeted kinase inhibitor therapy, cm	Corresponding tumor volume, mL
<1	100	≈ 1.0	0.5
1–2	40–100	1.0–1.5	0.5–1.8
2–4	20–40	1.5–2.0	1.8–4.2
>4	<20	Usually not indicated	–

SELECT Study Design



¹³¹I, radioiodine; IRR, independent radiographic review; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PO, orally; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RR-DTC, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer; SELECT, Study of (E)7080 Lenvatinib in differentiated Cancer of the Thyroid; VEGF/R, vascular endothelial growth factor/receptor.

Taille tumorale : facteur prédictif de réponse au traitement

Table 3. Univariate and Multivariate Analyses of Potential Factors Associated With Tumor Size Reduction

	Univariate Analysis <i>P</i> Value	Multivariate Analysis <i>P</i> Value
Age (\leq vs $>$ 65 y)	.027	.055
Sex (male vs female)	.432	
Baseline body weight ($<$ vs \geq median)	.075	.035
Baseline ECOG performance status ($<$ vs \geq 1)	$< .001$.007
Histology (follicular vs papillary)	.359	
Prior VEGF-targeted therapy (0 vs 1)	.168	.459
Baseline tumor size ($<$ vs \geq median)	$< .001$	$< .001$

P values were estimated with linear regression model. Factors with univariate $P < .2$ were included in the multivariate model.

Methods **Tumor Growth Rate**

- In this exploratory, hypothesis-generating analysis, TGR prior to lenvatinib treatment was assessed per patient as:

(sum of target lesions at baseline – sum of target lesions at prebaseline)

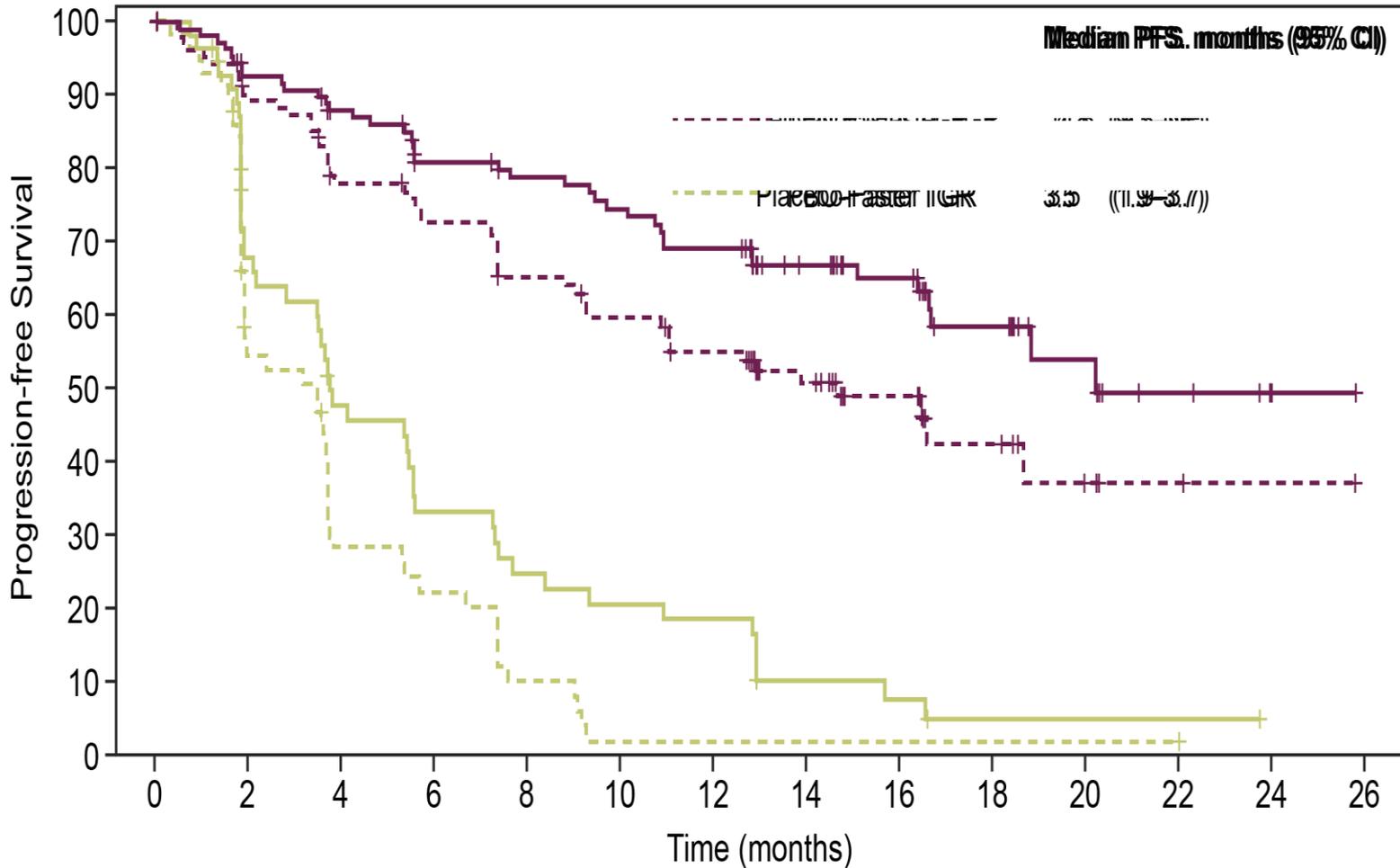
$$\frac{\text{(sum of target lesions at baseline)} - \text{(sum of target lesions at prebaseline)}}{\text{Interval of time between the 2 examinations (months)}}$$

- Patients were dichotomized:
 - “Slower TGR” (TGR \leq median TGR* of all patients from SELECT trial)
 - “Faster TGR” (TGR $>$ median TGR* of all patients from SELECT trial)

*Median TGR = 0.077

SELECT, Study of (E7080) LEnvatinib in differentiated Cancer of the Thyroid; TGR, tumor growth rate.

Progression-free Survival by TGR and Treatment Arm



Kaplan-Meier estimate of PFS.

Data is by independent centralized radiologic review.

CI, confidence interval; NE, not estimable; PFS, progression-free survival; TGR, tumor growth rate.

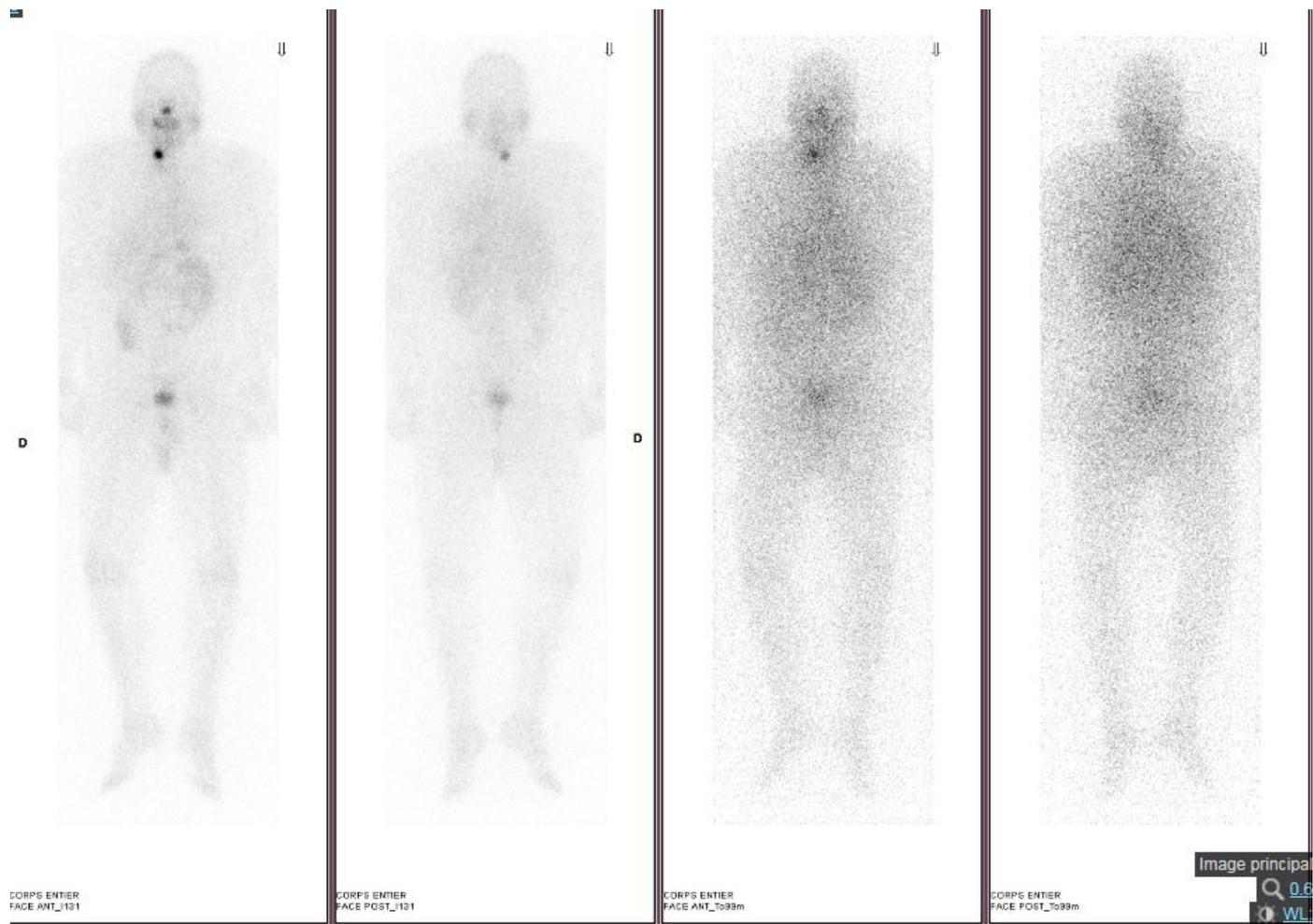
Patient âgé de 32 ans, suivi pour carcinome papillaire en clou de tapissier

Principaux temps thérapeutiques :

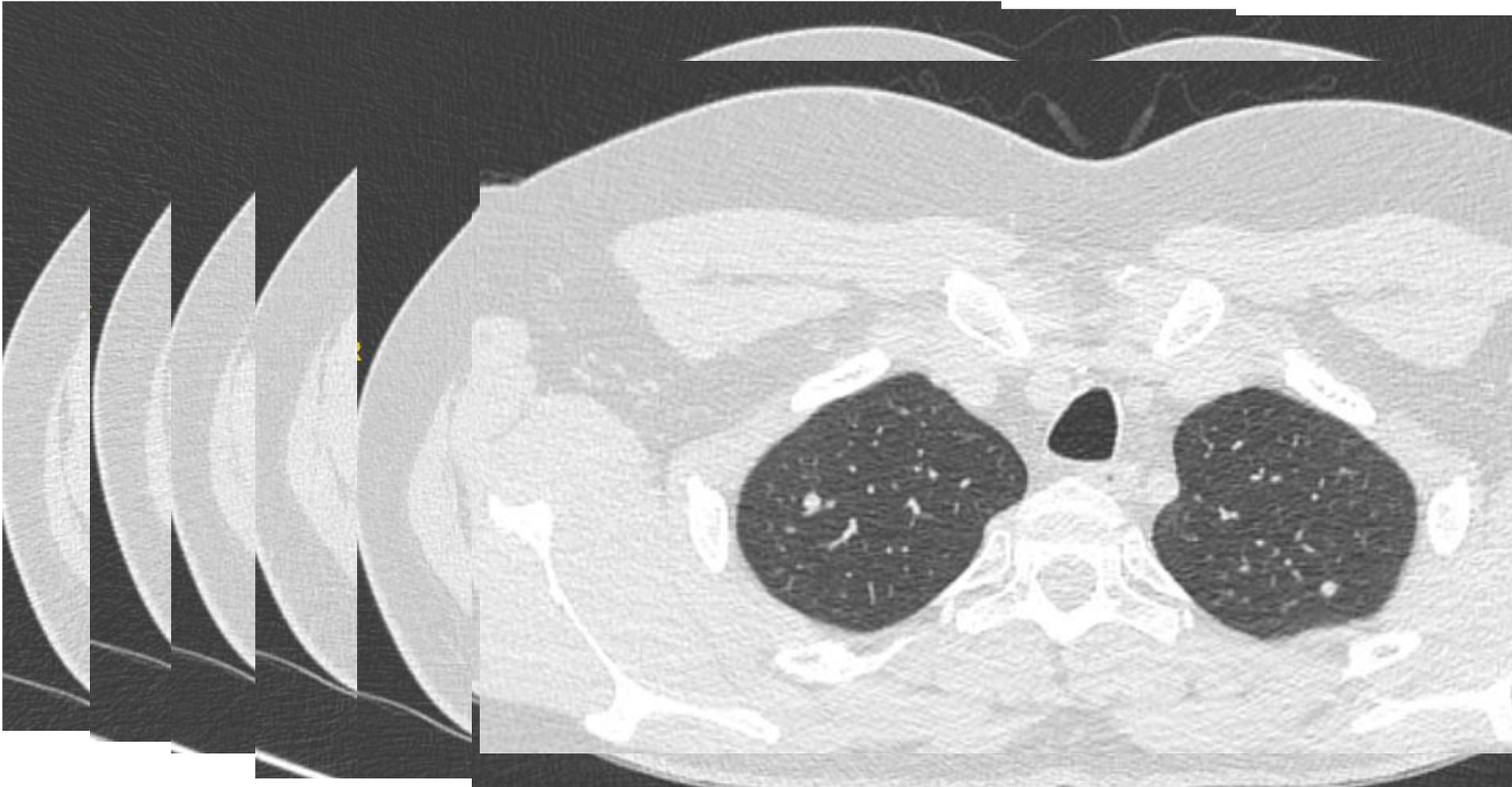
- 24 novembre 2014, thyroïdectomie totale avec curage central bilatéral et latéral droit: pT3N1b (4.1 cm, 11N+ 2R+), avec nécrose et Ki entre 15 et 20%,

- Février 2015, traitement par Iode 131, 100 mCi en sevrage ; Tg à 0,3 ng/ml. Avec anticorps anti-Tg à 2,8. Scintigraphie post-thérapeutique normale et échographie cervicale normale, SPECT CT normale

Février 2015



- Mai 2016 : élévation des anticorps anti-Tg



Quand débiter un traitement ?

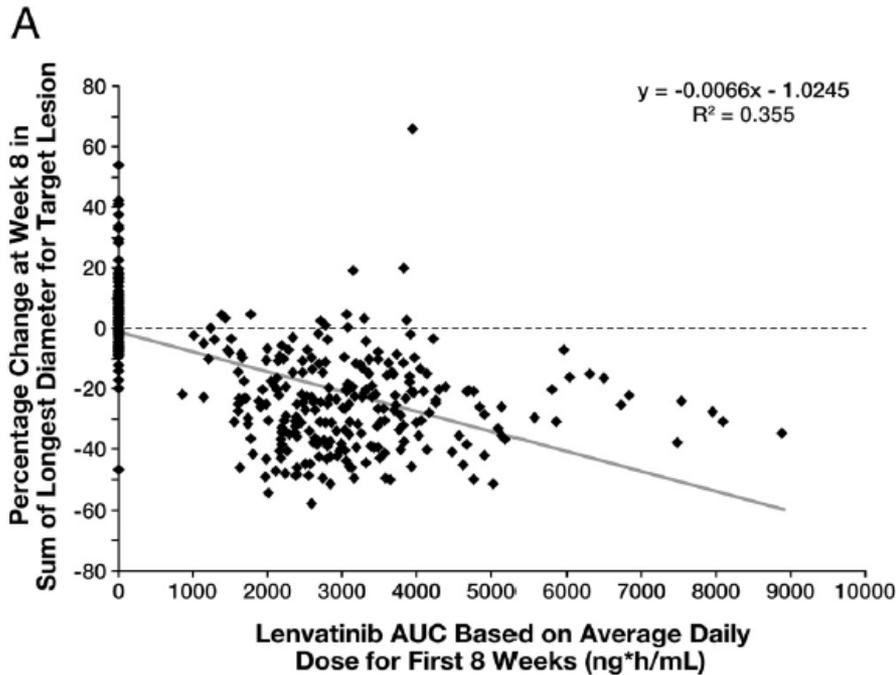
A quelle dose débiter un traitement ?

Comment préparer les patients ?

Quelle surveillance initiale ?

Doses AMM : Sorafenib : 400mg*2 ; Lenvatinib : 24mg/jour

Corrélation entre exposition à la drogue et % de diminution des lésions cibles



Dans l'étude SELECT, 82.4% des patients ont eu un arrêt transitoire du traitement et 67.8% ont nécessité une réduction de dose (pour EI).

EISAI 211

**Etude prospective randomisée
multicentrique en double aveugle 18 vs
24 mg/jour**

E07080-G000-211 (18 vs 24 mg/j) (NCT02702388)

Quand débiter un traitement ?

A quelle dose débiter un traitement ?

Comment préparer les patients ?

Quelle surveillance initiale ?

Préparation = Anticipation

Cutanée : crème hydratante, crème préventive à base d'urée, soins de podologie

Cardio vasculaire :

Echo cardiaque

ECG

Automesure tensionnelle :

achat d'un tensiomètre, explication TAS, TAD, automesure.com

→ TA : 12/7 en consultation

Exercice physique: activité physique 30 mn/jour

Bains de bouche

Cs pharmacien: interaction med + prise med

Cs infirmière

Parfois plusieurs consultations avec onco-endoc

Ordonnance de CAT en cas de diarrhées, douleur, HTA

Biologie standard incluant BHC, calcémie, Protidurie/échantillon ou BU

TOXICITÉS ATTENDUES

Sorafenib et syndrome main/pied

Lenvatinib et HTA

HTA: facteur prédictif réponse au traitement

	Lenvima	Placebo
Frequence HTA	73%	15%

	Lenvima	Lenvima	
	Avec HTA	Sans HTA	P
PFS	18.8 mois	12.9 mois	0.0085
Ob Response	69%	56%	
Median OS	Not reached	21.7 mois	0.003

Quand débiter un traitement ?

A quelle dose débiter un traitement ?

Comment préparer les patients ?

Quelle surveillance initiale ?

	Avant ttt	J8	J15	J 30	J45	J60	J m3	J4m
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimie	X	X	X	X	X	X	X	X
Urines	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X
TSH, Tg	X	X	X	X	x	X		X
Echo cœur*	x							
Imagerie	x						X puis tous les 2 à 3 mois	

*** Tous les 6 mois**

Préparation, anticipation, évaluation, des effets secondaires et de l'efficacité des traitements

