



RÉseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires



« **10^{ème} Journée inter-régionale
RENATEN Centre-Val de Loire / Poitou-
Charentes** »

Vendredi 20 septembre 2019

Actualités sur le cancer médullaire de la thyroïde

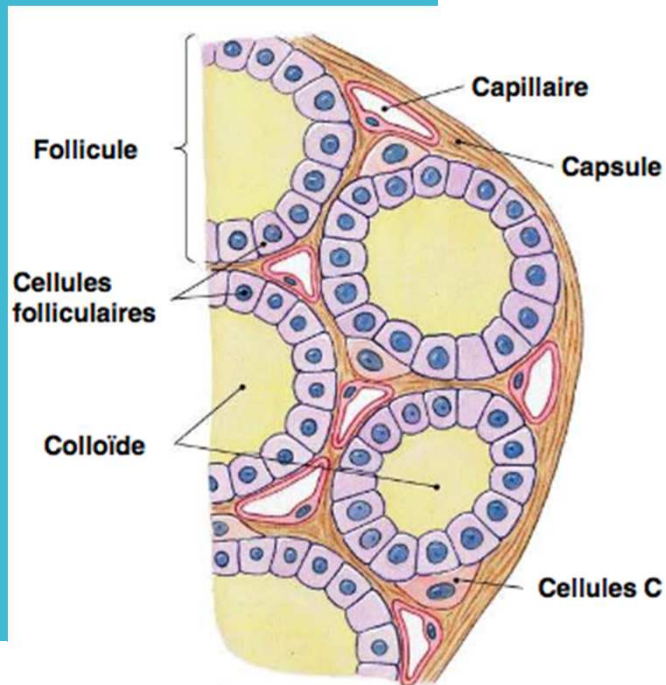
Dr Aurélie FERRU

Pôle régional de cancérologie CHU Poitiers



CMT

Généralités

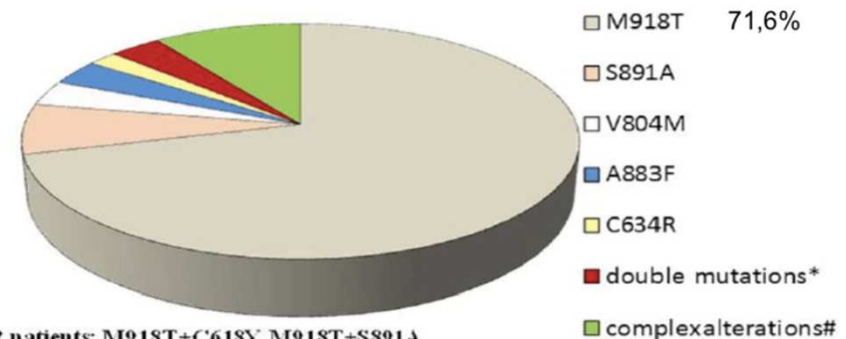


- 4 à 5 % des cancers de la thyroïde
- 0.4% des nodules thyroïdiens explorés
- 250 à 300 nouveaux cas /an en France
- Pic entre 40 et 60 ans pour les formes sporadiques
- Développé à partir des cellules C de la thyroïde
- Sécrétion de calcitonine et d'ACE
- 25 % de forme héréditaire (NEM2A et NEM2B) impliquant une mutation du gène RET
- Recherche de mutation germinale de RET systématique quelque soit l'âge et les ATCD
- 75 % de forme sporadique
- 15% de métastases au diagnostic
- 10 % des décès liés aux cancers de la thyroïde
- Bien différencié dans plus de 99 % des cas

Altérations génétiques CMT

	Hereditary	Sporadic	
RET	100%	50-60% (M918T in 75% to 95%)	
RAS	-	10 to 45%, in the absence of RET mutation (H RAS > K RAS > N RAS)	
ALK rearrangement	-	4%*	
MET	-	4%*	*Ji et al., 2015

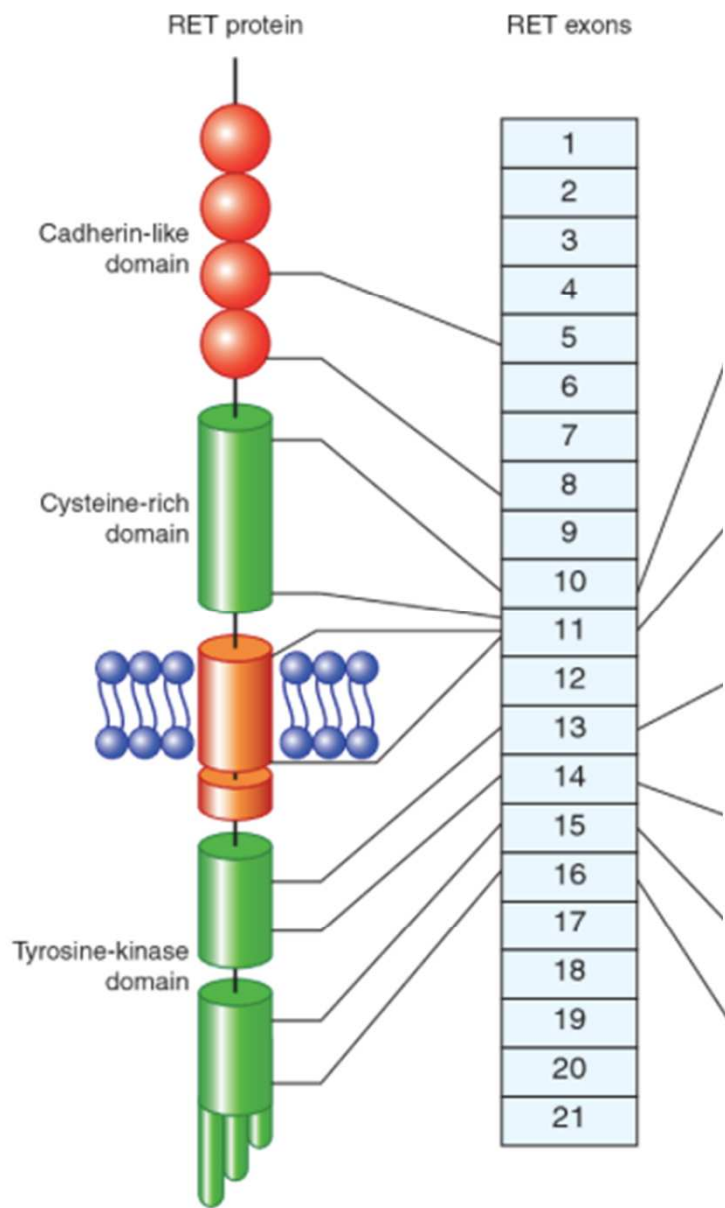
91,4% des CMT avancés ou métastatiques ont une mutation RET



* 2 patients: M918T+C618Y, M918T+S891A
see table 1

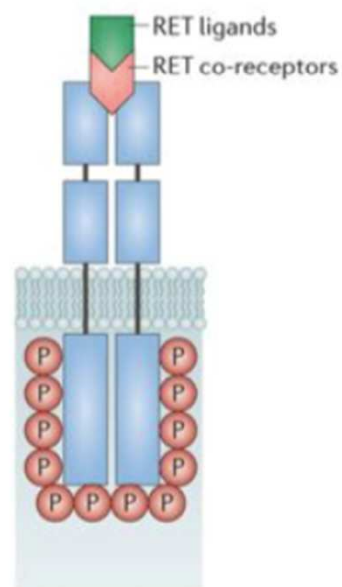
Romei et al., 2016

Série italienne de 70 patients CMT avec indication de traitement par TKI
64 mutés RET, 6 sans mutation retrouvée

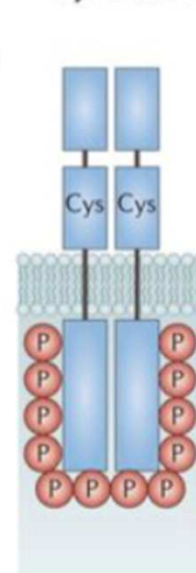


RET codon mutations

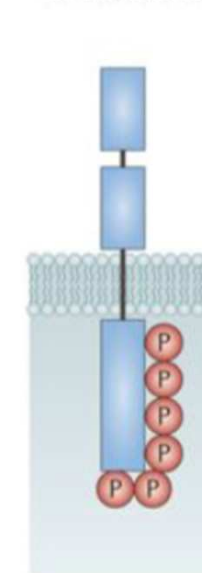
a RET wild-type



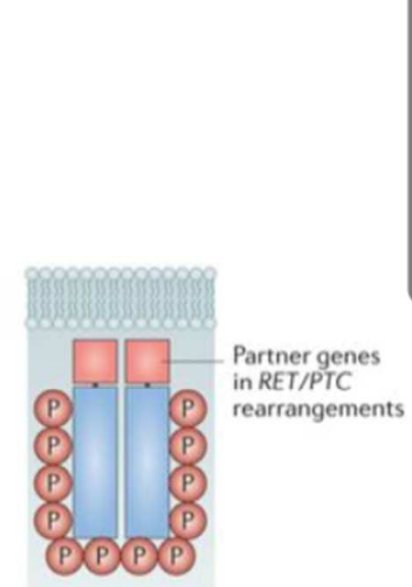
**b RET MEN2A
Cys mutations**



**c RET MEN2B
Met918Thr mutation**



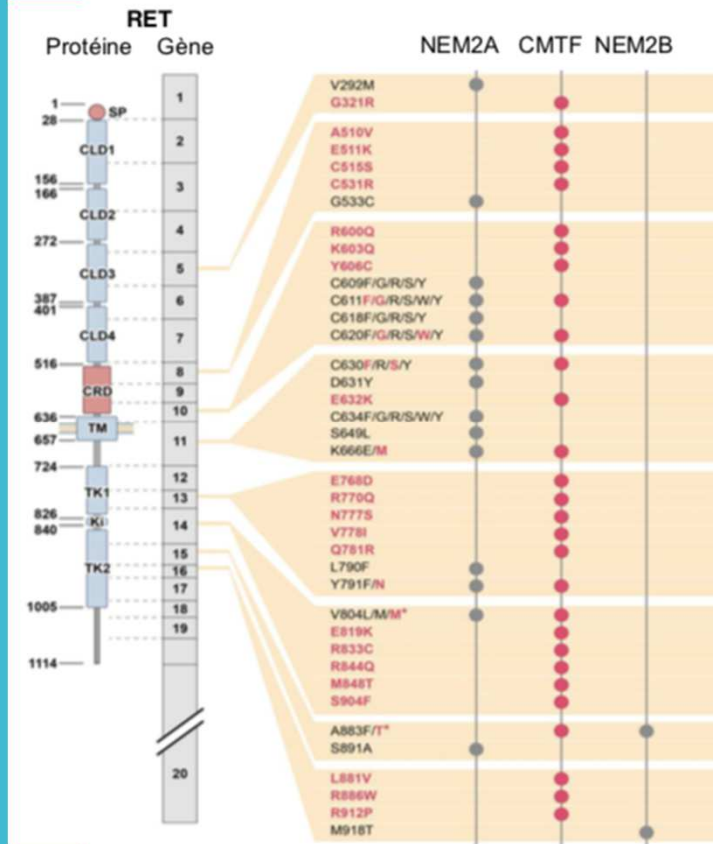
d RET/PTC rearrangements



A883F (MEN2B)

M918T (MEN2B)

Corrélation génotype/phénotype



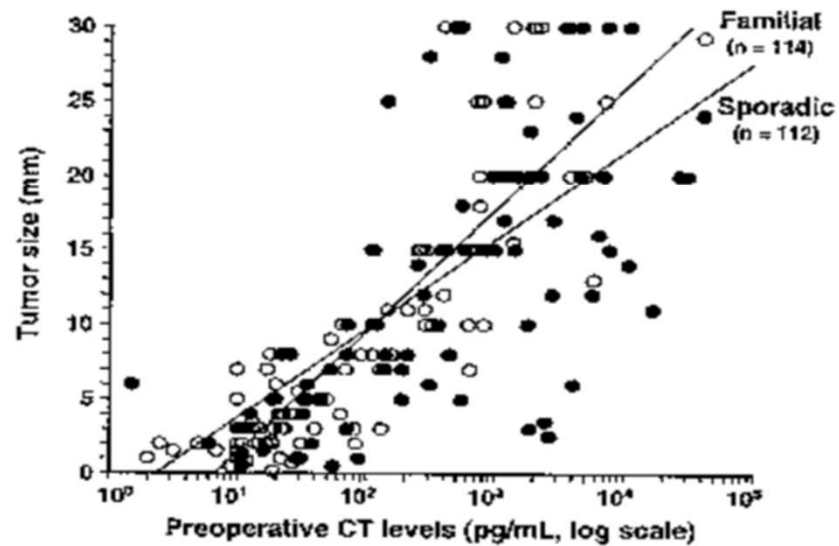
Le tableau clinique dépend du type de la mutation

Mutation	Exon	Risque CMT	phéo	HPTH	LCA	HD
G533C	8	Modéré	10 %	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	Modéré	10-30%	10%	N	O
C611F/G/S/Y/W	10	Modéré	10-30%	10%	N	O
C618F/R/S	10	Modéré	10-30%	10%	N	O
C620F/R/S	10	Modéré	10-30%	10%	N	O
C630R/Y	11	Modéré	10-30%	10%	N	N
D631Y	11	Modéré	50%	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	Élevé	50%	20-30%	O	N
K666E	11	Modéré	10%	-	N	N
E768D	13	Modéré	-	-	N	N
L790F	13	Modéré	10%	-	N	N
V804L	14	Modéré	10%	10%	N	N
V804M	14	Modéré	10%	10%	O	N
A883F	15	Élevé	50%	-	N	N
S891A	15	Modéré	10%	10%	N	N
R912P	16	Modéré	-	-	N	N
M918T	16	Très élevé	50%	-	N	N

Wells et al., ATA Thyroid 2015

Calcitonine

Calcitonin (CT) secretion in MTC : highly sensitive marker



R Cohen et al. JCEM 2000 : 266 patients

La calcitonine est un marqueur diagnostique et pronostique, elle est proportionnelle à la masse tumorale

Calcitonine (CT)

Tableau 1

étiologies des hypercalcitoninémies (CT > 10 pg/ml CisBioInternational)
en dehors du cancer médullaire de la thyroïde

Phénotype (%)	Manifestations cliniques
Cause fonctionnelles	Hypergastrinémie Médicamenteuse (IPP) Gastrite fundique atrophique, gastrinome Insuffisance rénale Patients dialysés : 25 % Non dialysés : 20 % Hypercalcémie ? ^a Tabagisme
Tumeurs endocrines	Cancer pulmonaire à petites cellules Carcinoïde bronchique et digestif Tumeurs endocrines autres
Hyperplasie bénigne des cellules C (HCC)	Thyroïdite lymphocytaire chronique (HCC diffuse) Cancer thyroïdien différencié (HCC focale) Nodules, goîtres colloïdes (HCC focale)
Autres étiologies rares	Pseudohypoparathyroïdie de type 1A Sepsis (élévation de la procalcitonine) Interférence d'anticorps hétérophiles

Suivi post-
opératoire

Dosage de la CT
Stratification
post-opératoire

Bilan post-opératoire systématique à 3-6 mois de la chirurgie avec dosage de la calcitonine et échographie cervicale

1) **Excellente réponse : calcitonine et ACE post opératoire indétectables**

95% de guérison

Suivi à vie par dosage de calcitonine et ACE

2) **Réponse biochimique incomplète**

Calcitonine détectable sans anomalie échographique

Dosage tous les 6 mois de la calcitonine pour déterminer le temps de doublement, pronostic si < 6 mois vs > 2 ans

Bilan morphologique si CT > 150 pg/ml selon les reco ATA 2015

3) **Réponse tumorale incomplète**

Persistance de maladie macroscopique nécessitant un traitement

Surveillance calcitonine et imagerie, rythme adapté au TD Ct

Réponse biochimique

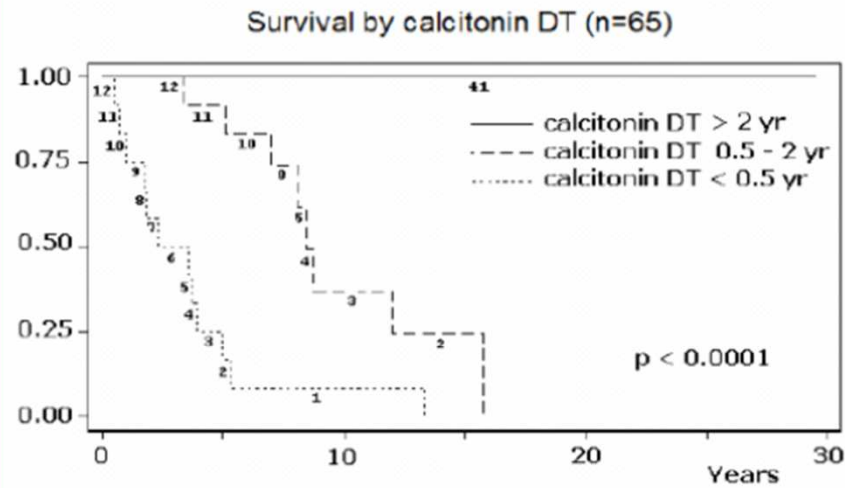
Survie globale et sans rechute en fonction du taux de calcitonine de base post-opératoire

Survie	globale		sans rechute
	5A	10A	
<10 pg/ml N= 371 pts	98,9	97,7%	95,1%
>10 pg/ml N=492 pts	80,2	70,3%	80,3%

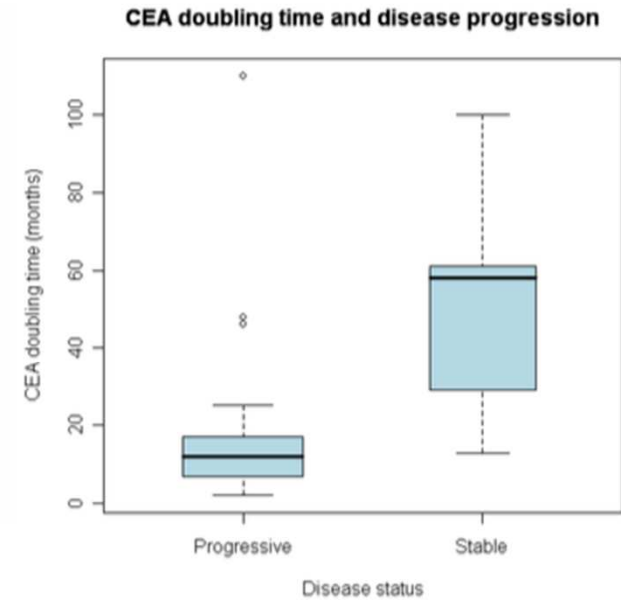
Modigliani E. Clinical Endocrinology 1998 : 863 patients, médiane de suivi : 3,2 ans ; CT : RIA et IRMA

Temps de doublement de la calcitonine (CT)

Le temps de doublement de la calcitonine et de l'ACE est corrélé au pronostic :
Survie et progression tumorale



Barbet J et al JCEM 2005



Giraudet AL et al EJE 2007 : CEA/CT DT better than Ki67 or SUV max

Facteurs pronostiques

10-yr survival / Stage	Modigliani E 1998 N= 687	Raue F 1993 N= 632	Roman S 2006 N= 1252
Local	< 1 cm = 100% T2-4 = 92%	< 1 cm = 75% T2-4 = 76%	95%
Locoregional	T2-4 = 92% N1 = 71%	T2-4 = 76% N1 = 60%	75%
Metastatic	21%	38%	40%

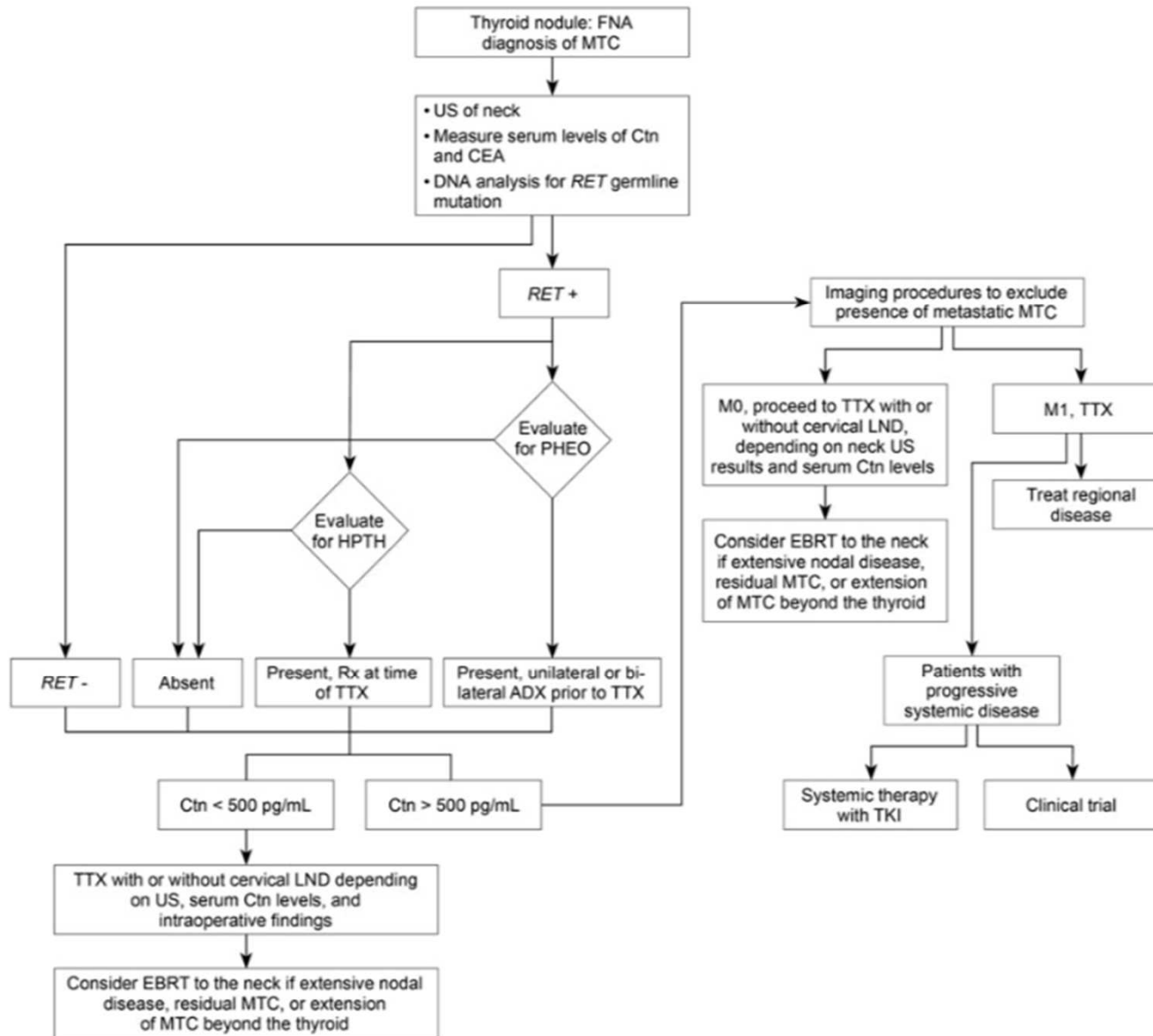
Facteurs pronostiques

- Age
- Stade TNM
- Temps de doublement de la calcitonine
++++ (>2 ans vs < 6 mois)
- Ki 67 < ou 5%
- Fixation au TEP 18 FDG



Bilan

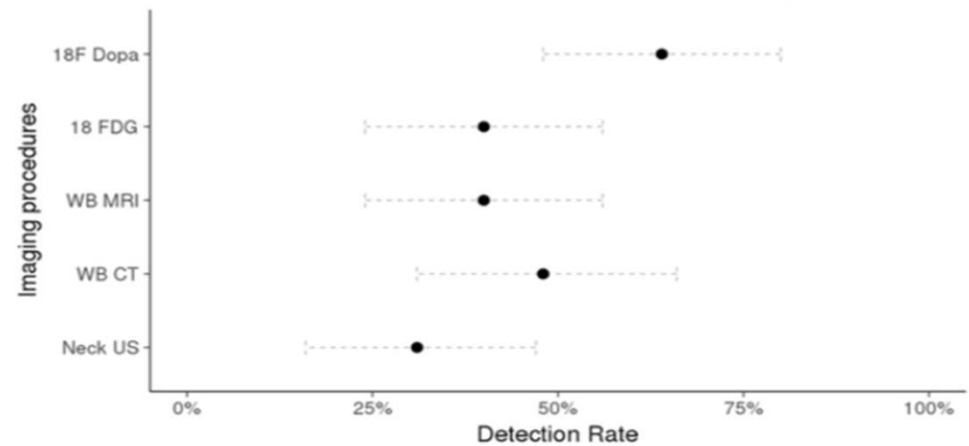
REVISED ATA MANAGEMENT GUIDELINES FOR MTC



Bilan d'extension

- ✓ Étude prospective
- ✓ 74 lésions sur 23 pts
- ✓ Contexte de rechute post opératoire initiale
- ✓ 18 pts avec calcitonine > 150
- ✓ DOPA: acquisition à 2 et 20 minutes
- ✓ Gold standard: lésion confirmée en anapath ou sur au moins 2 modalités durant le suivi.

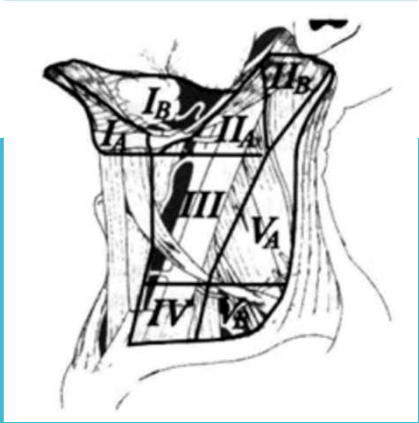
Terroir et al., Thyroid 2019



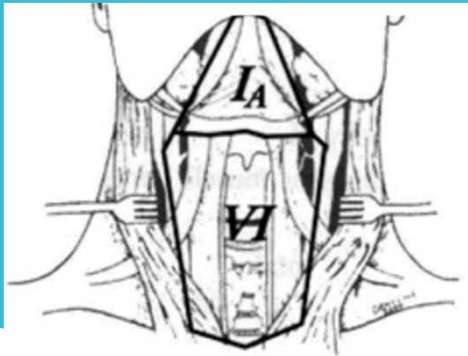
- TEP FDOPA (sensibilité)
- TEP FDG (intérêt pronostique)



Traitement

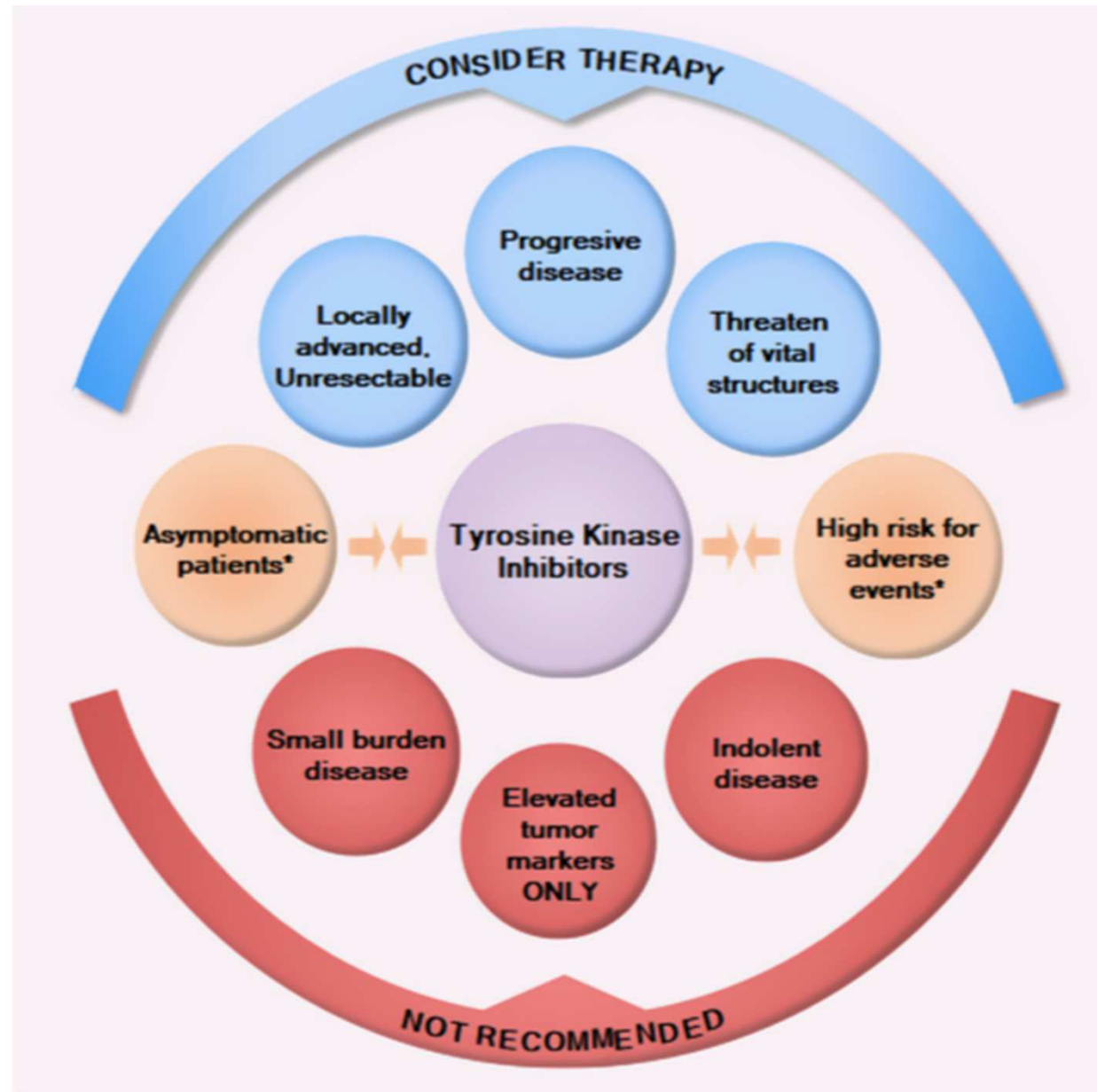


Chirurgie

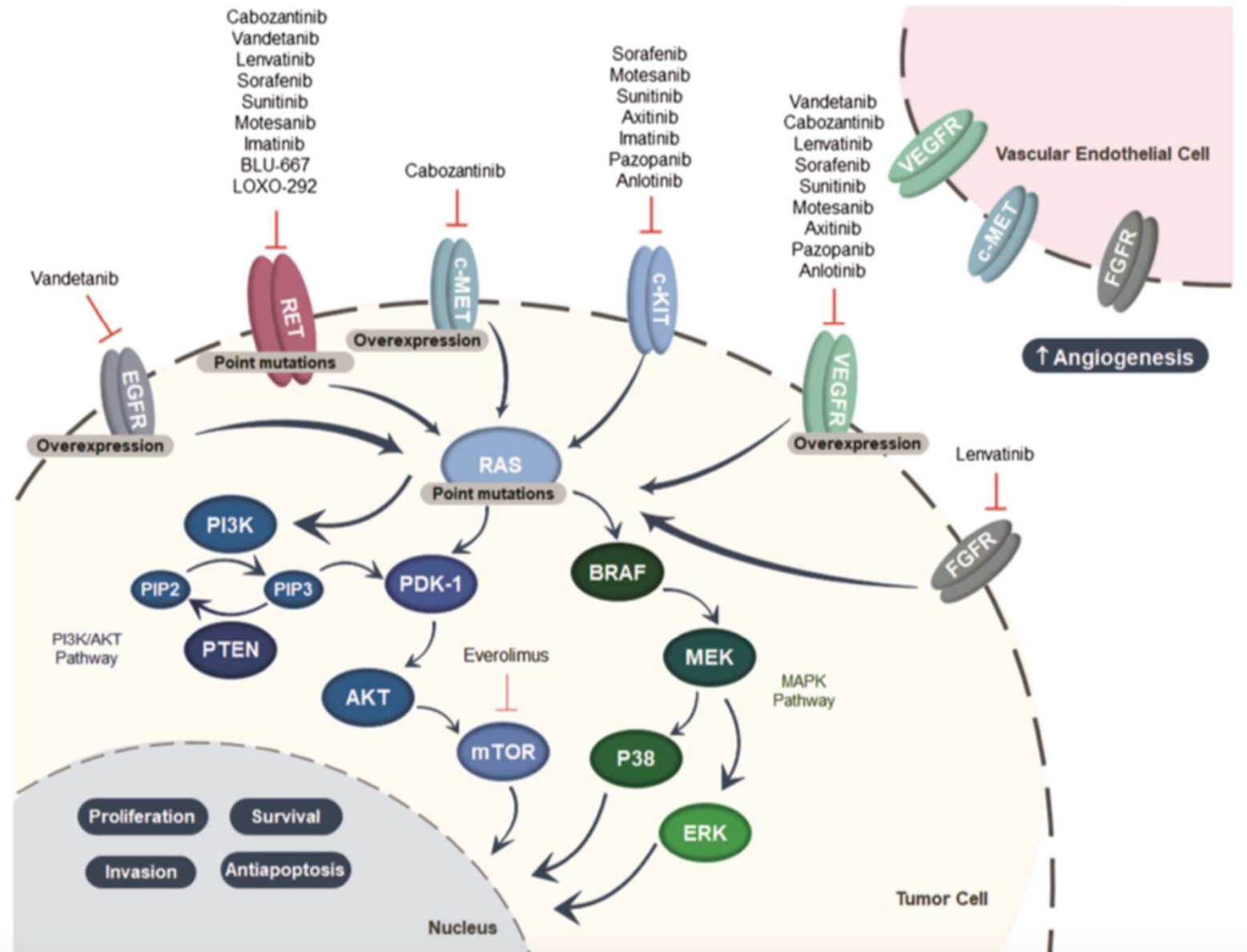


- Le traitement initial du CMT est la chirurgie
- Chirurgien entraîné
- Thyroïdectomie totale et curage central
- +/- curage latéral bilatéral en fonction échographie, taux de calcitonine (risque d'envahissement gg nul si $CT < 20$ ng/ml en pre-op) et constatations per-opératoires
- Thyroïdectomie totale sans curage si maladie d'emblée métastatique

Traitement systémique



Traitements Systémiques



Essais de phase 2 TKI

Tableau I. Principaux ITK évalués dans les cancers médullaires thyroïdiens.

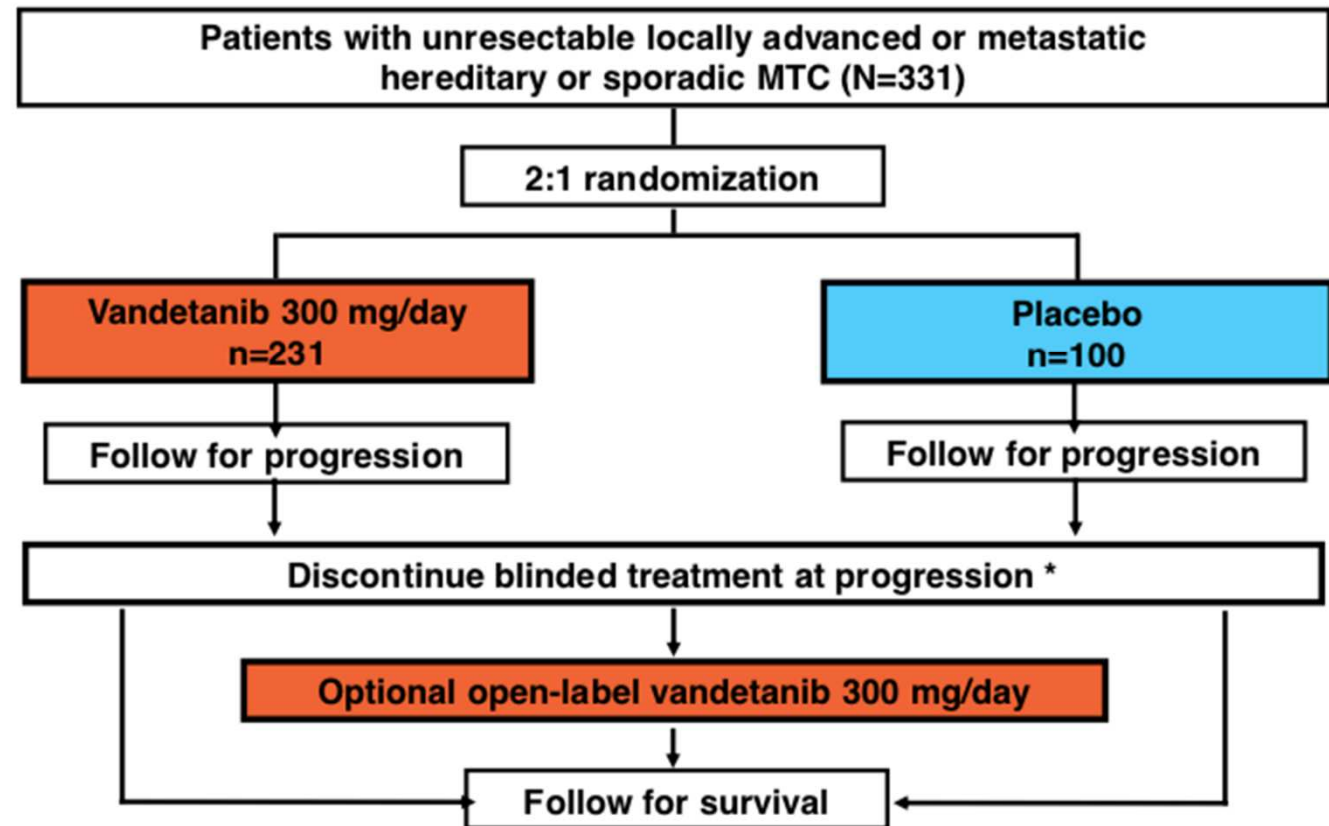
Molécules	Cibles moléculaires	Réponse tumorale	Survie sans progression	Remarques	Références bibliographiques [nombre de patients]
Motesanib	VEGFR, PDGFR, KIT, RET	RP: 2 % ST: 50 %	48 semaines	ST 21 % chez les patients progressifs Résultats peut-être meilleurs chez les RET-	Schlumberger (3) [n = 91]
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	RP: 20 % ST: > 50 %	Non atteinte > 27,9 mois	Patients RET+ Résultats non corrélés aux mutations	Wells (4) [n = 30]
Vandetanib contre placebo	VEGFR, EGFR, RET	RP: OR 5,4 ST: OR 2,6	Non atteinte, > 19,8 mois	90 % de CMT sporadiques	Wells (5) [n = 331]
Sorafénib	VEGFR, RET, BRAF	RP: 6 % ST: 88 %	17,9 mois	CMT sporadiques Arrêt du bras CMT héréditaires	Lam (6) [n = 16]
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, RET	RP: 35 % ST: 57 %	49 semaines	CMT progressifs radiologiques ou biologiques	De Souza (7) [n = 23]
Imatinib	BCR-ABL, PDGFR, KIT	RP: 0 % ST: 26,7 %	-	Mêmes résultats dans l'étude (9)	De Groot (10) [n = 15]
XL184	RET, VEGFR2, MET	RP: 29 % ST: 68 %	-	Étude de phase I, motivant une étude de phase III en cours	Kurzrock (11) [n = 34]

RP : réponse partielle; ST : stabilité tumorale; OR : Odds-ratio.

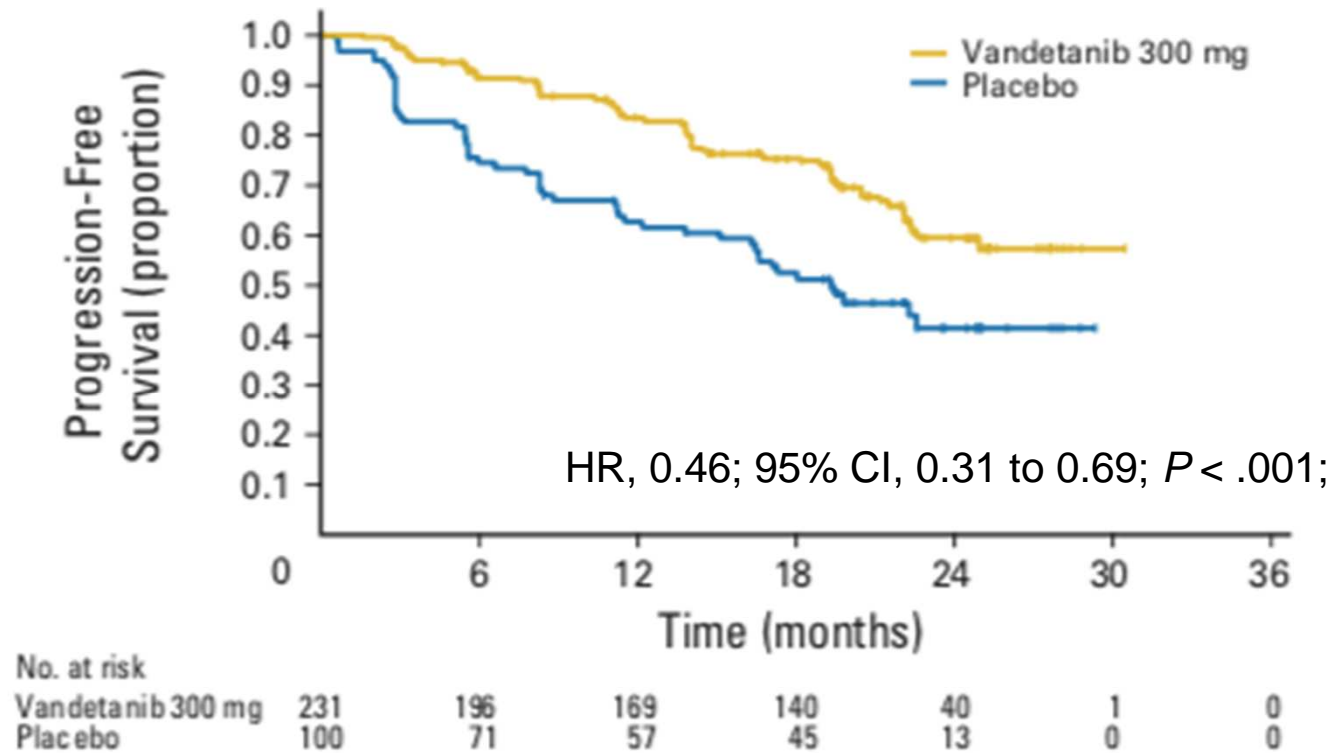
D'après Illouz et al.

Vandetanib étude ZETA

ZETA study design



Vandetanib étude ZETA

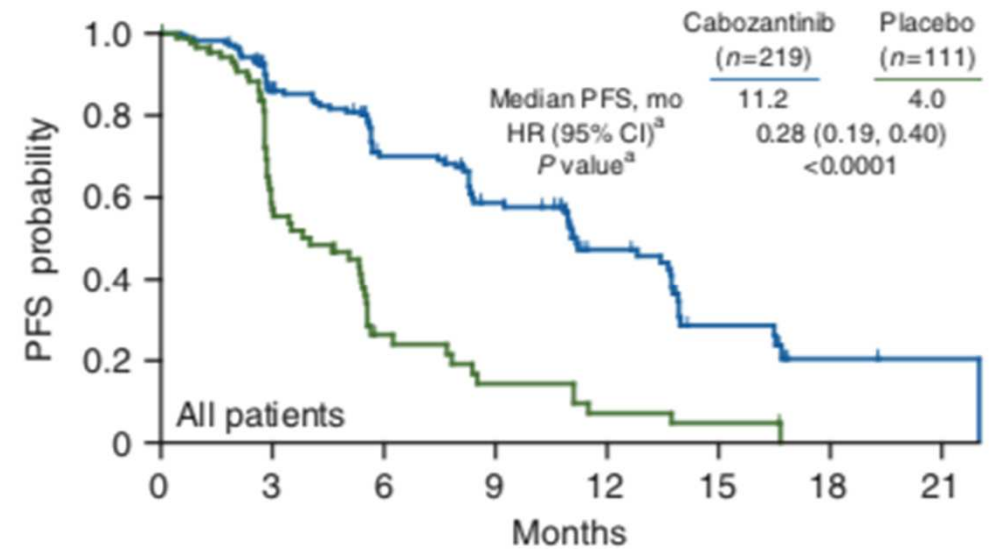
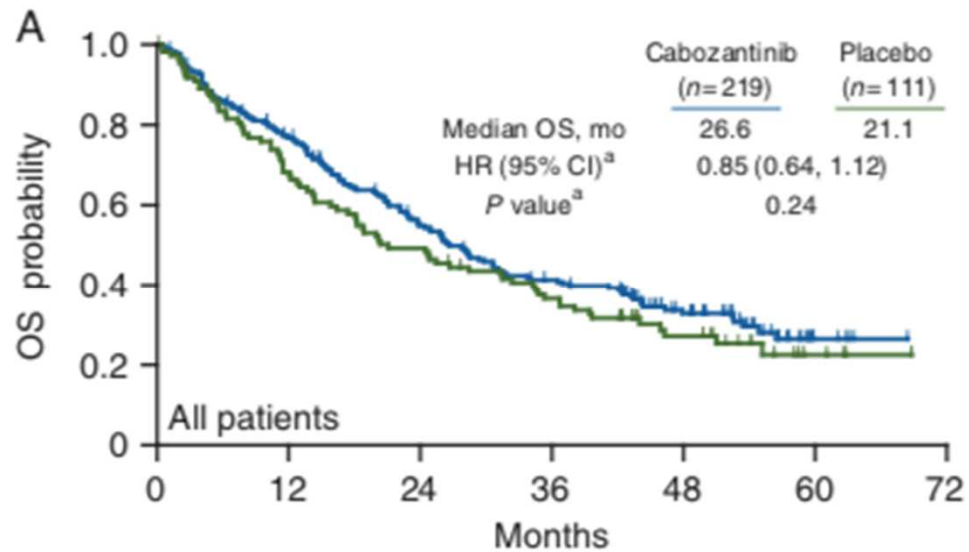


19.3 mois vs >30.5 mois

Cabozantinib étude EXAM

- Essai randomisé phase III
- CMT localement évolué ou métastatique
- Progressif selon RECIST
- Randomisation 2:1 : cabozantinib 140 mg /jour vs placebo

Cabozantinib etude EXAM



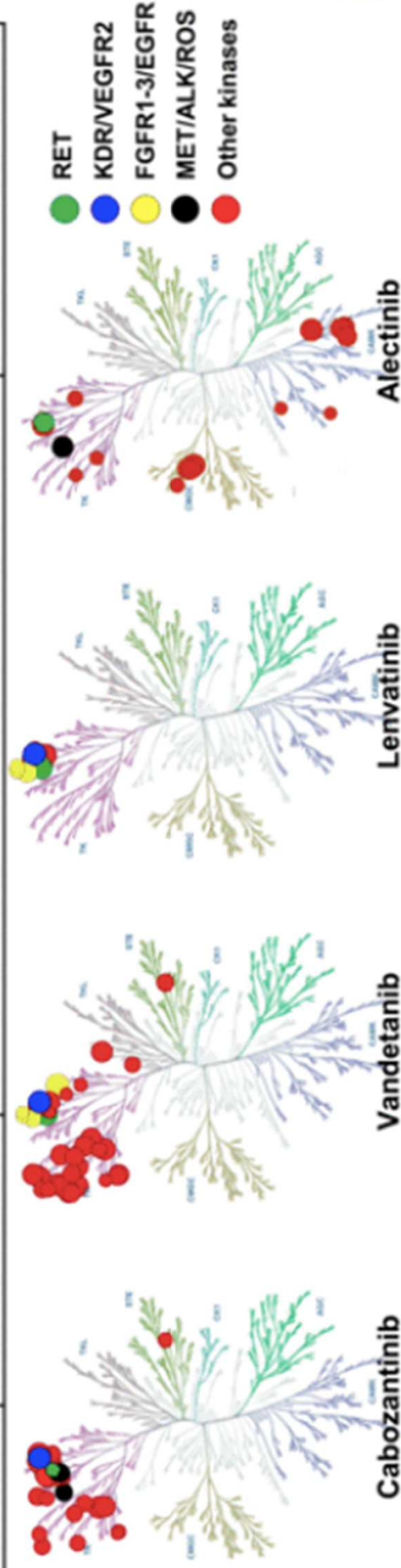
Cabozantinib

- Etude EXAMINER 60 mg vs 140 mg

Repurposed “RET Inhibitors”: poor RET coverage in humans

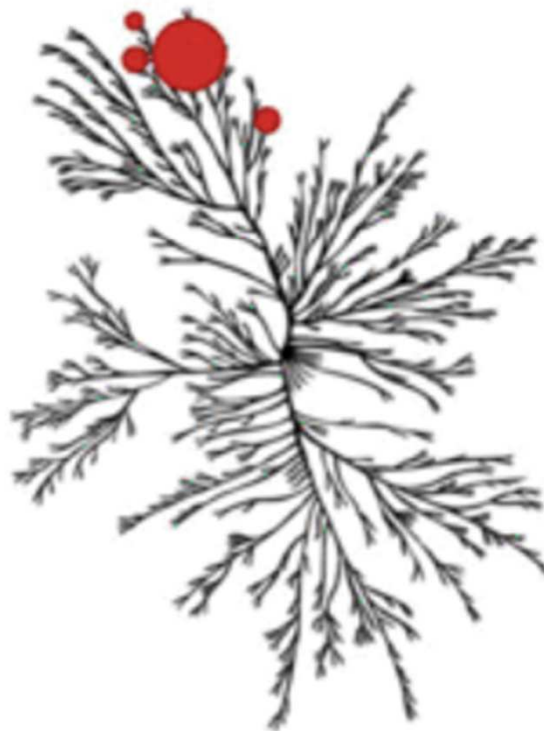
MKI Approved Dose Toxicities RET Inhibition (Human C_{max})*

MKI	Approved Dose	Toxicities	RET Inhibition (Human C_{max})*
Cabozantinib	140 mg QD	Diarrhea, PPE, ↓ weight/appetite, fatigue, hypertension	51%
Vandetanib	300 mg QD	Diarrhea, hypertension, QT prolonged, fatigue, rash	24%
Lenvatinib	24 mg QD	Diarrhea, hypertension, ↓ weight/appetite, fatigue, proteinuria	47%
Alectinib	600 mg BID	↑ ALT/AST/GGT/Bilirubin, anemia, nausea/vomiting, diarrhea	32%



Blu 667

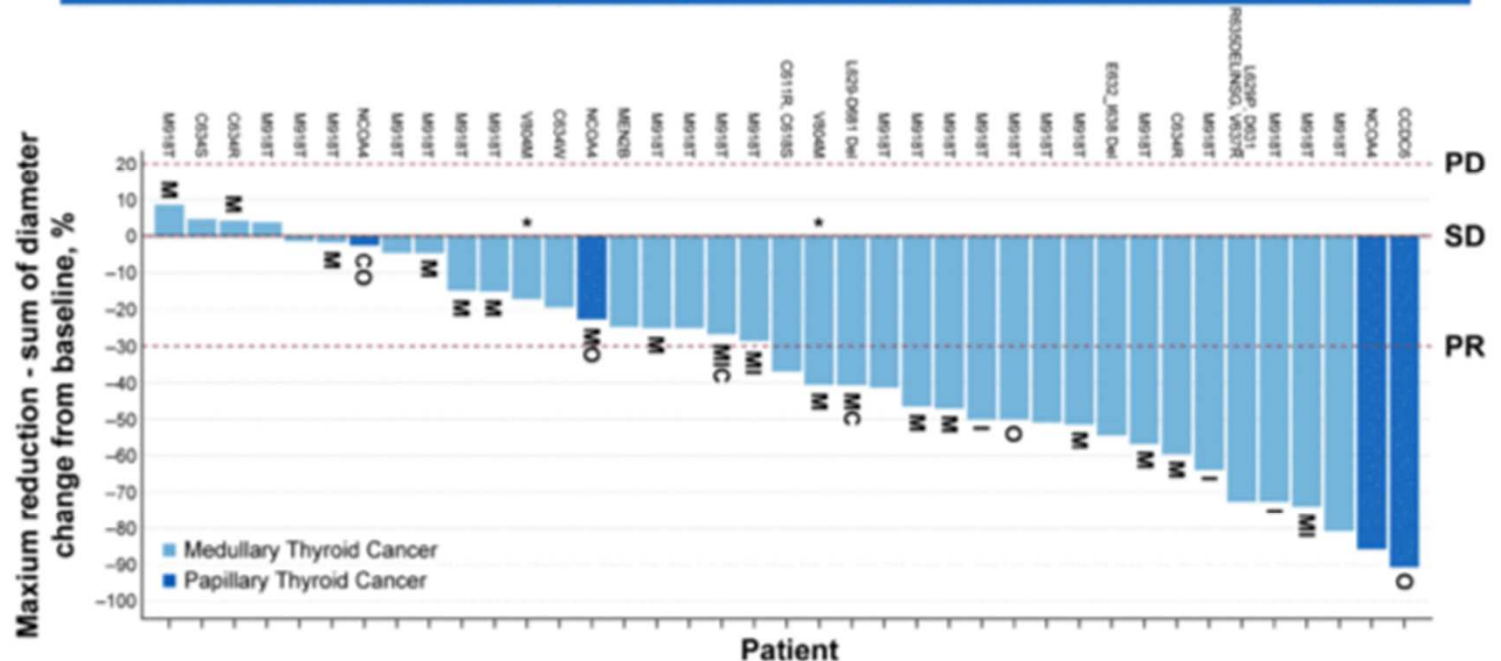
Kinome selectivity for RET



Blu 667

BLU-667 has profound activity in *RET*-altered thyroid cancer

90% of evaluable *RET*-altered thyroid cancer patients had tumor shrinkage

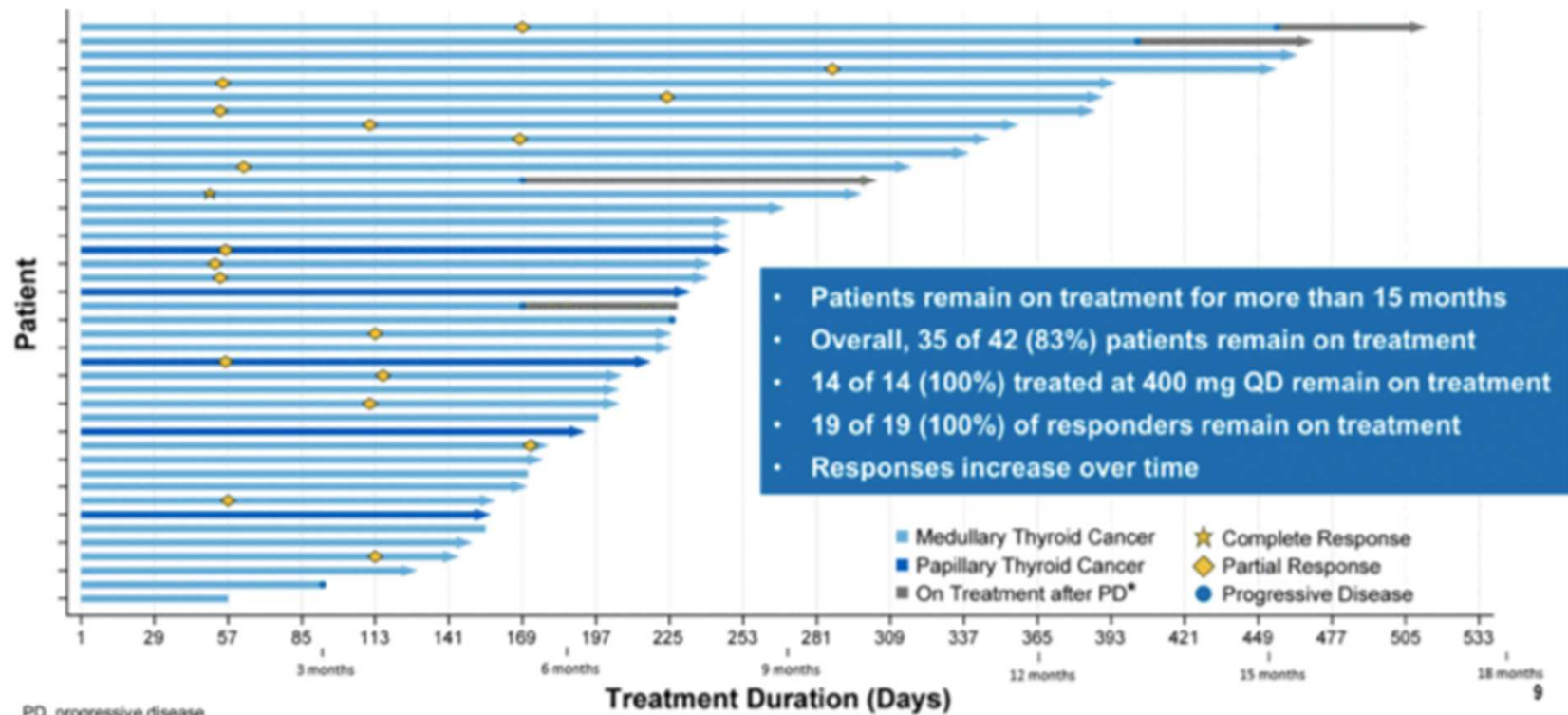


Responses seen regardless of *RET* alteration, including *RET* V804M,* or prior treatment

NCO4A, nuclear receptor coactivator 4; CCDC6, coiled-coil domain containing 6; M, prior MKI therapy; C, prior chemotherapy; O, other therapy; I, prior immunotherapy; PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response.

Patients Enrolled as of 9 May 2018, Follow-up as of 14 Sep 2018

BLU-667 shows durable responses in thyroid cancer patients



- Patients remain on treatment for more than 15 months
- Overall, 35 of 42 (83%) patients remain on treatment
- 14 of 14 (100%) treated at 400 mg QD remain on treatment
- 19 of 19 (100%) of responders remain on treatment
- Responses increase over time

PD, progressive disease.

* Patients were allowed to continue on treatment following progressive disease if there was continued clinical benefit.

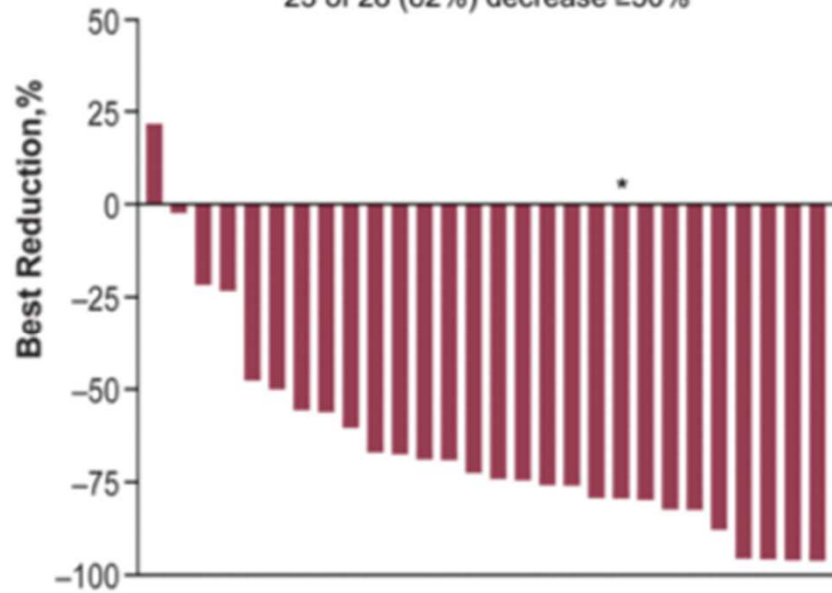
Patients Enrolled as of 9 May 2018, Follow-up as of 14 Sep 2018

Blu 667

Significant declines in MTC tumor markers

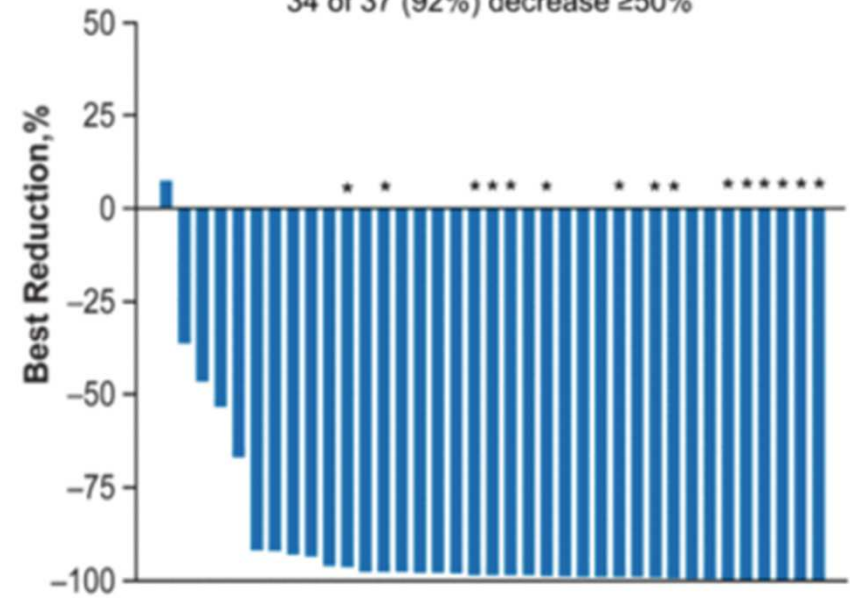
Carcinoembryonic Antigen (CEA)

23 of 28 (82%) decrease $\geq 50\%$



Calcitonin

34 of 37 (92%) decrease $\geq 50\%$

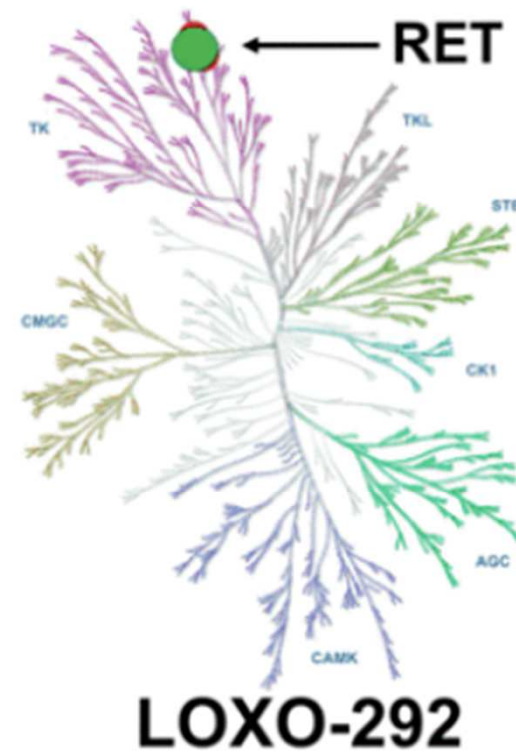


Blu 667

LOXO 292

LOXO-292: potent and selective RET inhibition

- Rationally designed, informed by proprietary crystallography insights
- Highly selective
- Fusion- and mutation-independent RET inhibition
 - e.g. KIF5B-RET, CCDC6-RET
 - C634W, M918T, V804L/M (gatekeeper—acquired resistance)
- Favorable drug-like properties



LOXO 292
BLU 667

Essais de phase I :
CMT avec mutation RET
Subbiah et al. ASCO 2018
Drilon et al. ASCO 2018

	BLU-667	LOXO-292
Evaluable patients	25	22
Complete responses	1 (4%)	1 (5%)
Partial responses	9 (36%)	8 (36%)
Objective response rate	40%	45%
Stable disease	15 (60%)	9 (41%)
Biomarker responses	Rapid decline in calcitonin levels	Substantial reductions in CEA and calcintonin

CEA indicates carcinoembryonic antigen; MTC, medullary thyroid cancer; RET, rearranged during transfection.

Also includes unconfirmed responses.

Conclusion

- Une TNE bien différenciée sans « grading »
- Une symptomatologie fonctionnelle marquée par la diarrhée
- Un marqueur exceptionnel qui guide la prise en charge thérapeutique : la Calcitonine
- Un pronostic basé sur le stade et le temps de doublement de la calcitonine
- Un marqueur génétique ,RET, qui oriente le dépistage génétique, indique le phénotype et l'histoire naturelle , cible des traitements
- Emergence de TKI : intérêt des essais thérapeutiques ++++
- Place TEP FDOPA/TEP 18FDG