

# CARCINOMA DELLA TIROIDE 2023

10 FEBBRAIO 2023 MILANO  
Istituto Nazionale dei Tumori

Responsabili Scientifici  
Prof.ssa **Laura Fugazzola**

*Università degli Studi di Milano e Istituto Auxologico Italiano*

Dr. **Ettore Seregni**

*Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione IRCCS Milano*

QUINTA GIORNATA

**HANDS ON PATIENTS:  
CARCINOMA DIFFERENZIATO  
DELLA TIROIDE**

***ON THE RAZOR'S EDGE***

**Matteo Trevisan**



**Auxologico**  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS

## E. A., ♀, 33 anni



**AFam:** negativa per tireopatie, non neoplasie in famiglia.

**AFis:** menarca a 10 anni, da allora cicli regolari. Non gravidanze, né aborti. Non fumo, né alcol. Alvo e diuresi regolari. Non note allergie.

**APR:** n.d.r.

**Terapia:** nessuna.

Nel 2013 auto-riscontro di tumefazione sul lato sinistro del collo.

Alla conseguente ecografia tiroidea rilievo di nodulo solido, iso-ipoecogeno, con spot iperecogeni interni, di 20 mm

→ Primo FNAC (07/2013): TIR1

→ Secondo FNAC (02/2014): TIR2

La paziente interrompe i controlli fino al 2017, finché il nuovo MMG suggerisce di eseguire un'ecografia di controllo...





Alla prima visita c/o il nostro Centro (01/2017) nodulo significativamente aumentato di dimensione (38 mm)



EE (02/02/2017): TSH 1.4 mU/L, CT 2 µg/L

Terzo FNAC (06/02/2017): TIR4



**Tiroidectomia totale** (18/02/2017)

**Esame Istologico:** carcinoma follicolare massimamente invasivo esteso ai tessuti molli, ai muscoli pretiroidei e pluri-focalmente ai margini di resezione. Plurime immagini di embolia neoplastica.

pT3bNx secondo AJCC VIII Ed.



**Ablazione del residuo (03/2017, I.N.T.):**

somministrati 3.7 GBq post-rhTSH

fissazione in regione cervicale anteriore riferibile a residuo

esami sotto stimolo: TSH 28 mU/L, Tg 41.4 µg/L, AbTg neg

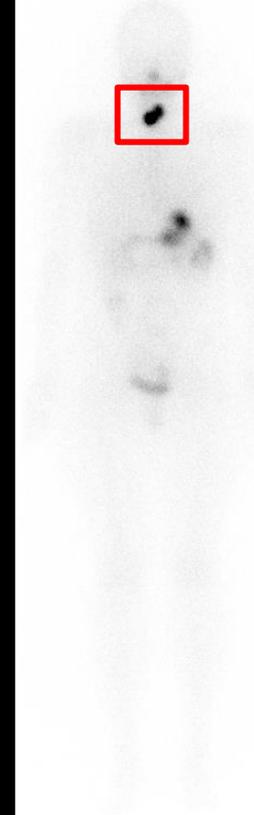
ID:3335134

AcqDt:16/03/2017

AcqTm:08:50:32

Image Number:1

x 1.03



Institution Name:Istituto...

Manufacturer's Model N...

cm

W : 00171

C : 00085



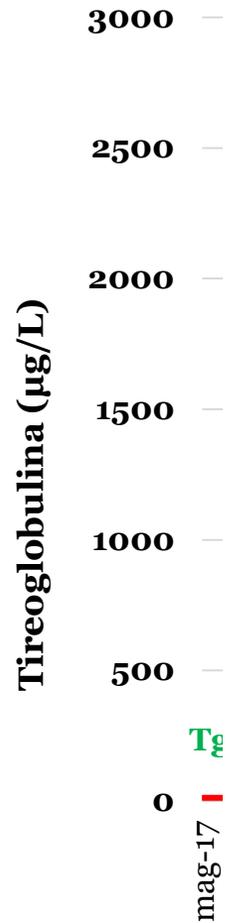
**Prima visita post-RAIT (05/2017), in terapia con L-T4 alla dose di 125 µg/die:**

- EE: TSH 0.03 mU/L, Tg 7.7 µg/L
- Eco collo: piccole adenopatie sospette in regione laterocervicale bilaterale (Ø max 5.5 mm), non lfn sospetti in regione paratracheale e sovraclaveare bilaterale

**Inizia un lungo viaggio...**



**Auxologico**  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS



**Eco-collo (05/2017 → 07/2018):**  
lfn LC bilaterali sospetti di max 6 mm

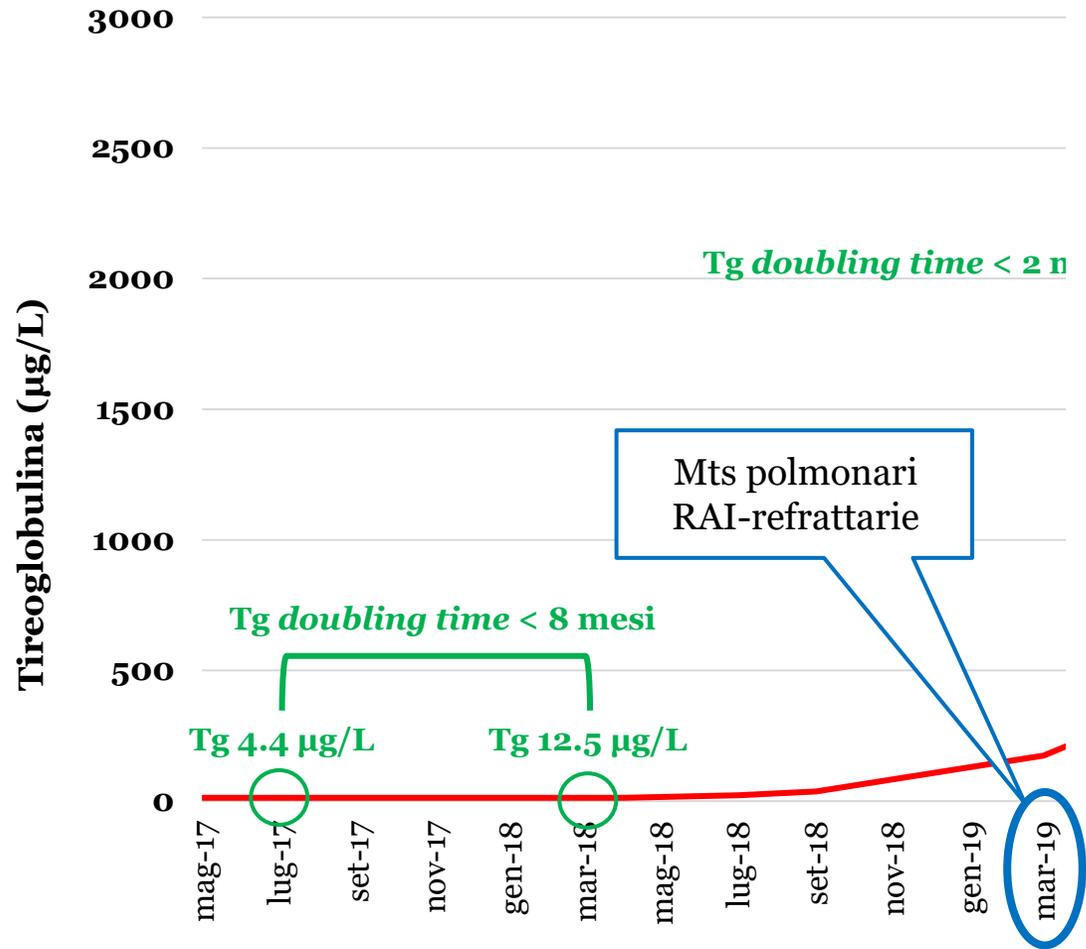


**II RAIT (07/2018):**  
somministrati 5.5 GBq in sospensione  
Scintigrafia TB negativa



**Eco-collo (07/2018 → 03/2019):**  
lfn LC bilaterali sospetti di max 7.5 mm





**I PET-TAC (03/2019):**  
alcuni noduli polmonari bilaterali  
debolmente captanti di  $\emptyset$  fino a 12 mm



**Eco-collo (03/2019 → 01/2020):**  
lfn LC bilaterali sospetti di max 10 mm



**II PET-TAC (02/2020):**  
plurime iper-captazioni polmonari  
bilaterali (SUV max 5.6), corrispondenti  
a noduli di  $\emptyset$  fino a 19 mm

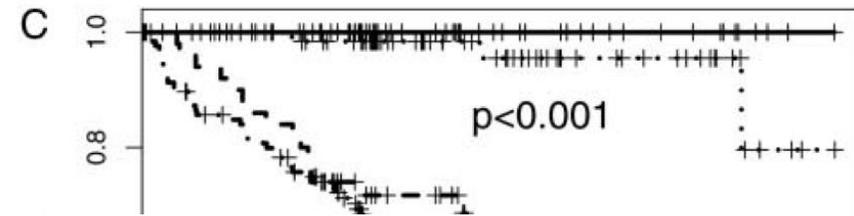


La paziente presenta un carcinoma della tiroide:

- differenziato (follicolare)
- metastatico (a livello loco-regionale/linfonodale e polmonare)
- in progressione di malattia (comparsa nuove lesioni + rapido aumento livelli Tg)

• RA

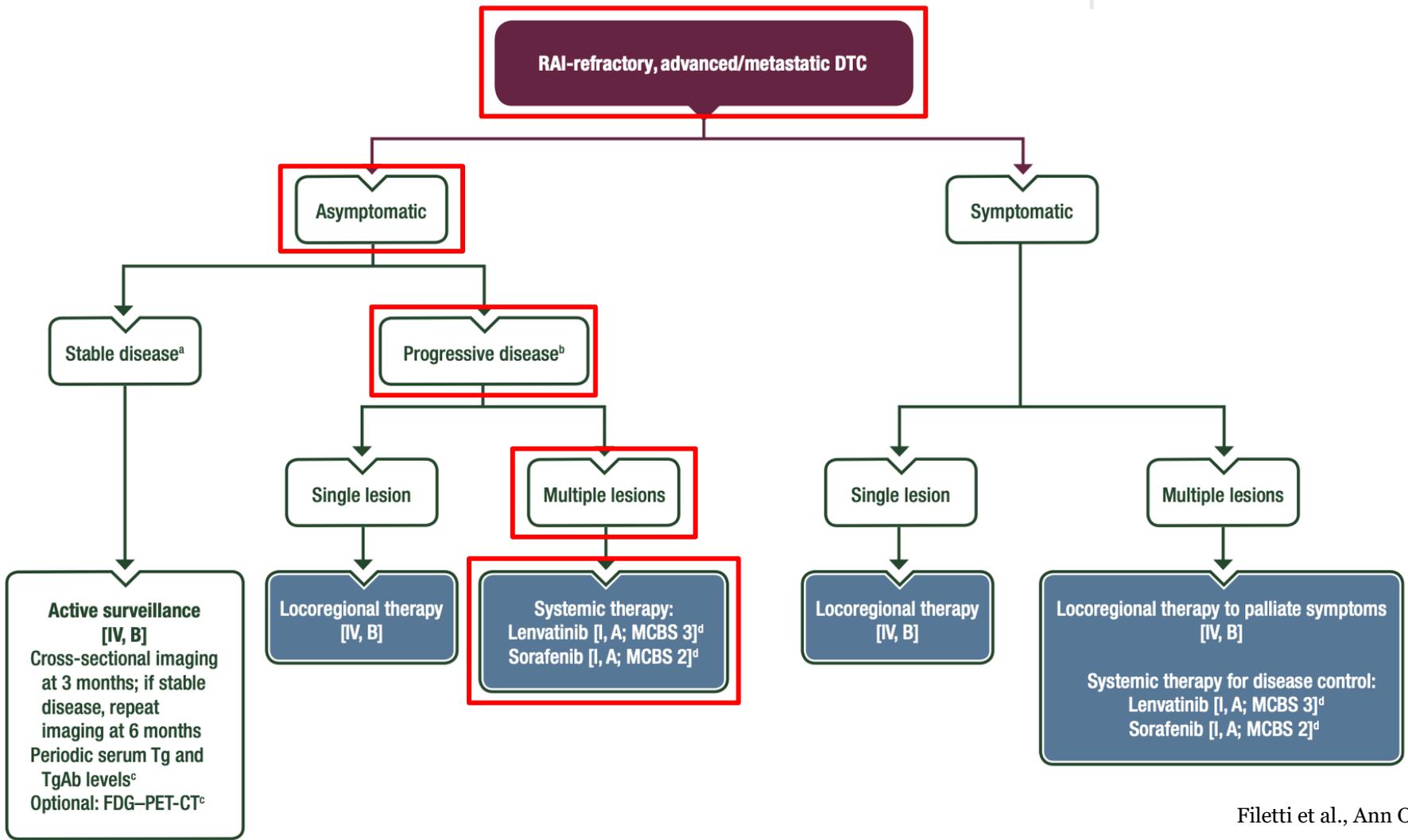
Study	Tg-DT < 1 year		Tg-DT ≥ 1 year		Risk ratio with 95% CI	Weight (%)
	Non-Survivors	Survivors	Non-Survivors	Survivors		
Miyauchi, 2011	2	18	1	116	11.70 [ 1.11, 123.07]	2.01
Rössing, 2016	14	54	0	31	13.45 [ 0.83, 218.50]	1.45
Wassermann, 2016	3	2	6	20	2.60 [ 0.95, 7.08]	9.63
Verburg, 2017	12	11	30	121	2.63 [ 1.58, 4.35]	25.61
Manohar, 2018	21	13	5	11	1.98 [ 0.91, 4.28]	14.56
Iwasaki, 2019	15	30	14	69	1.98 [ 1.05, 3.72]	19.44
Albano, 2021	20	32	25	62	1.34 [ 0.83, 2.16]	27.30
<b>Overall</b>					<b>2.09 [ 1.49, 2.94]</b>	



Robbins et al., JCEM, 2006

Giovanella et al., Endocrine Connections, 2022



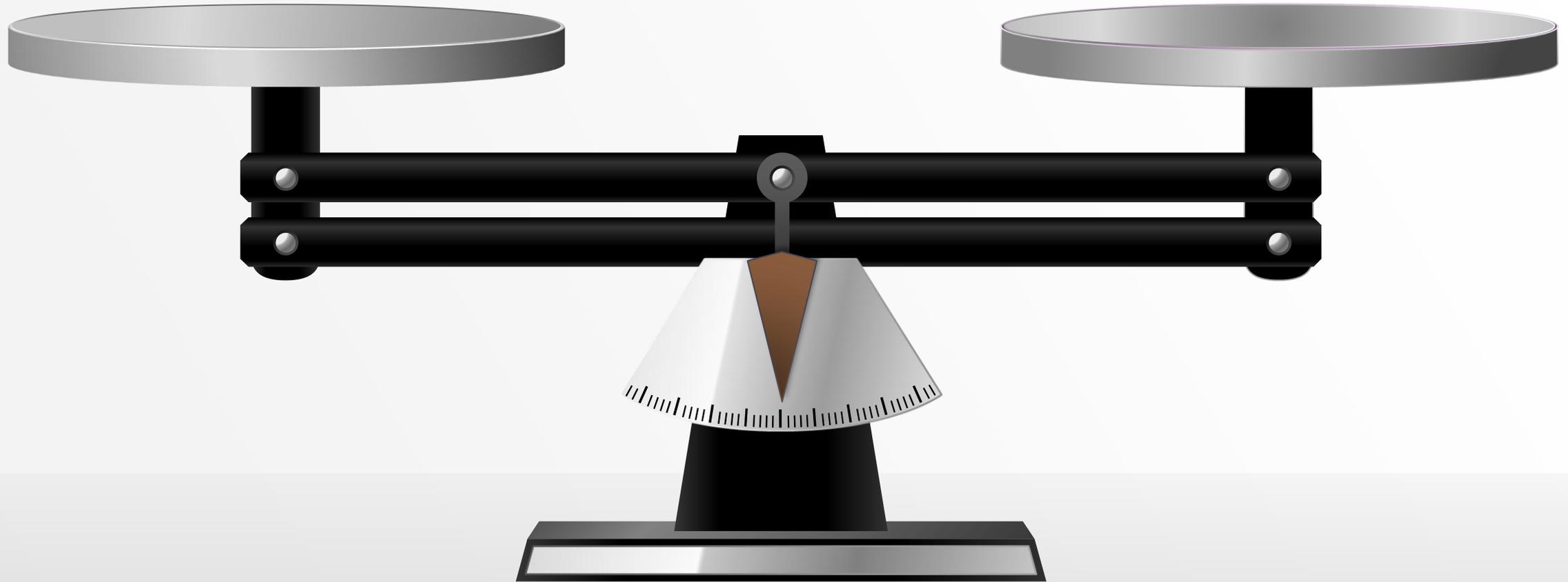


Filetti et al., Ann Oncol, 2019

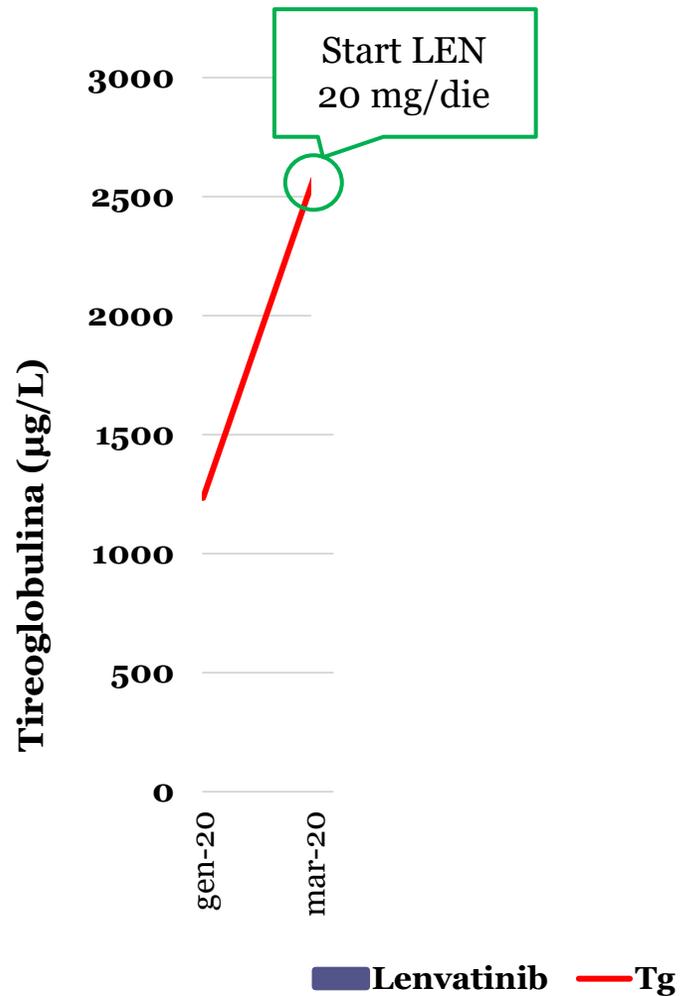


**Effetti collaterali legati agli MKIs**

**Aspettativa di vita della paziente**



**Auxologico**  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS



### Primi 6-7 mesi di terapia:

- riduzione valori di Tg ( $\rightarrow$  228 µg/L)
- riduzione  $\emptyset$  lfn LC metastatici ( $\rightarrow$  6 mm)
- alla TC riduzione/scomparsa mts polmonari

Ma com'era atteso....



# Nella nostra paziente...

(I trimestre)

Common Terminology Criteria  
for Adverse Events (CTCAE)  
Version 5.0  
Published: November 27, 2017  
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

**Lenvatinib  
20 mg/die**

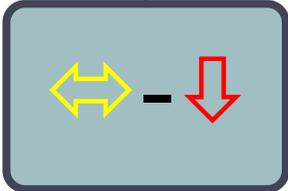
**Ipertensione  
+  
proteinuria**  
Grado II-I

ACE-I  
+  
Ca-Antagonista



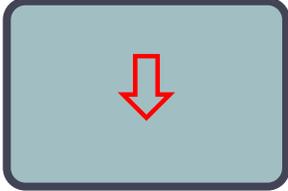
**Diarrea**  
Grado II

Loperamide  
+  
Fermenti lattici



**Anoressia**  
Grado III

Dietoterapia  
+  
Integratori



**Calo  
Ponderale**  
Grado II

**Nausea  
+ Vomito**  
Grado III

Metoclopramide



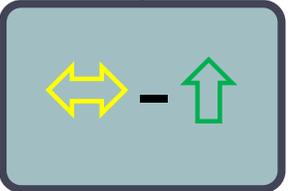
**Ipocalcemia**  
Grado II

Ca-carbonato  
+  
Colecalciferolo



**Astenia**  
Grado II

Cortone acetato  
1/2 + 1/4 cp/die



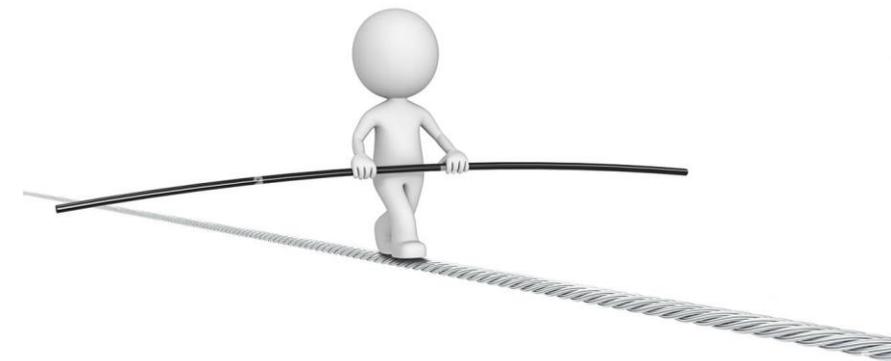
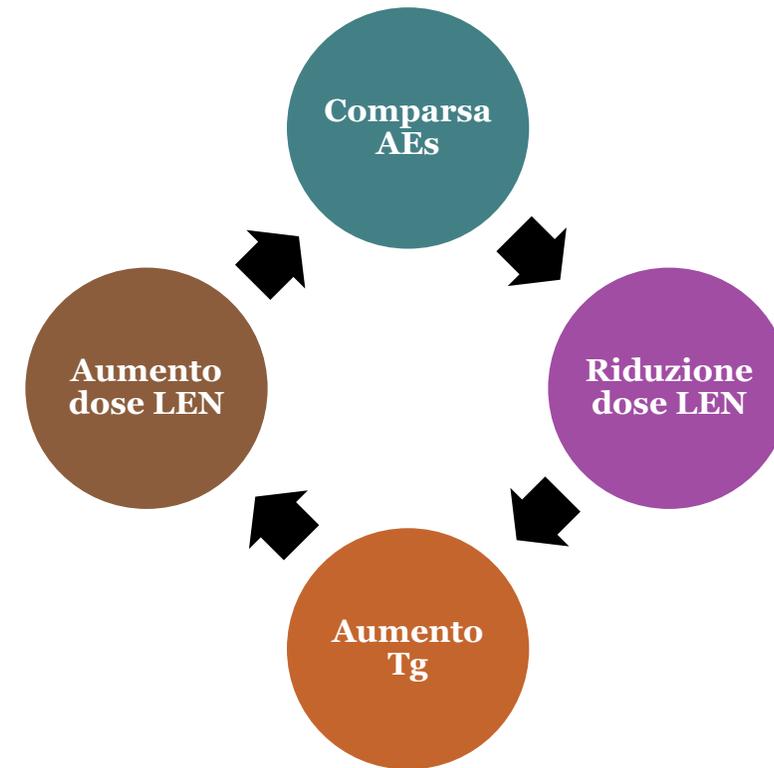
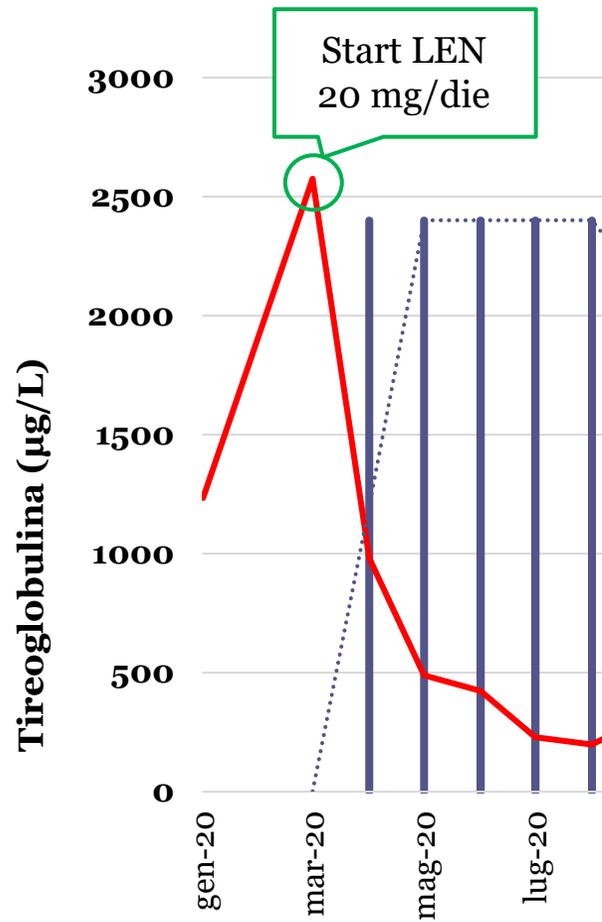
# Col proseguire della terapia...

(II trimestre)

- Progressivo peggioramento ipertensione → Aggiunti doxazosina, nebivololo, furosemide → 
- Incoercibilità nausea/vomito  Aggiunto domperidone + ondansetrone a.b. →  -   
[R34] Every effort and intervention should be made in order to limit dose reduction and to avoid drug discontinuation.
- Ricomparsa e peggioramento diarrea  Aggiunti diosmectite + Na butirrato →  - 
- Anoressia e ulteriore calo ponderale (da 59 kg → 42.5 kg) → Aggiunta levosulpiride →  - 

In virtù delle difficoltà psico-fisiche della paziente,  
**necessarie successive riduzioni Lenvatinib...**

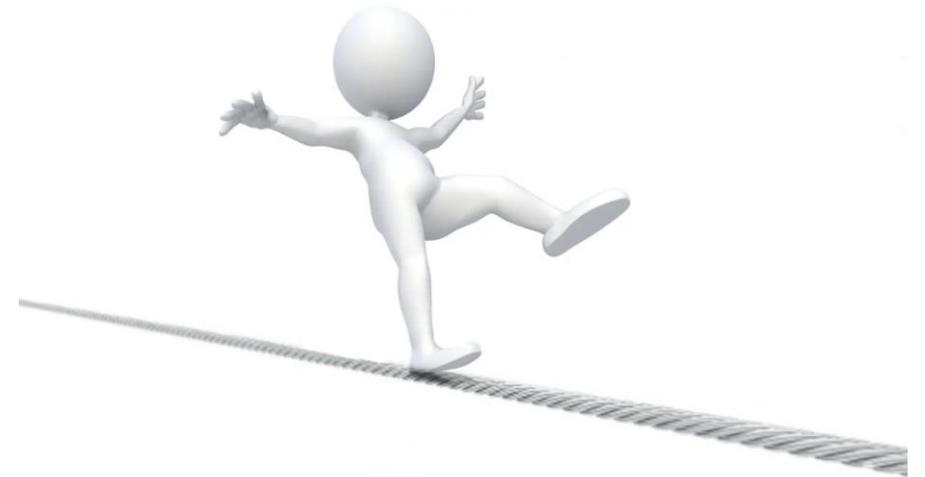




## Tuttavia, a 11/2021:

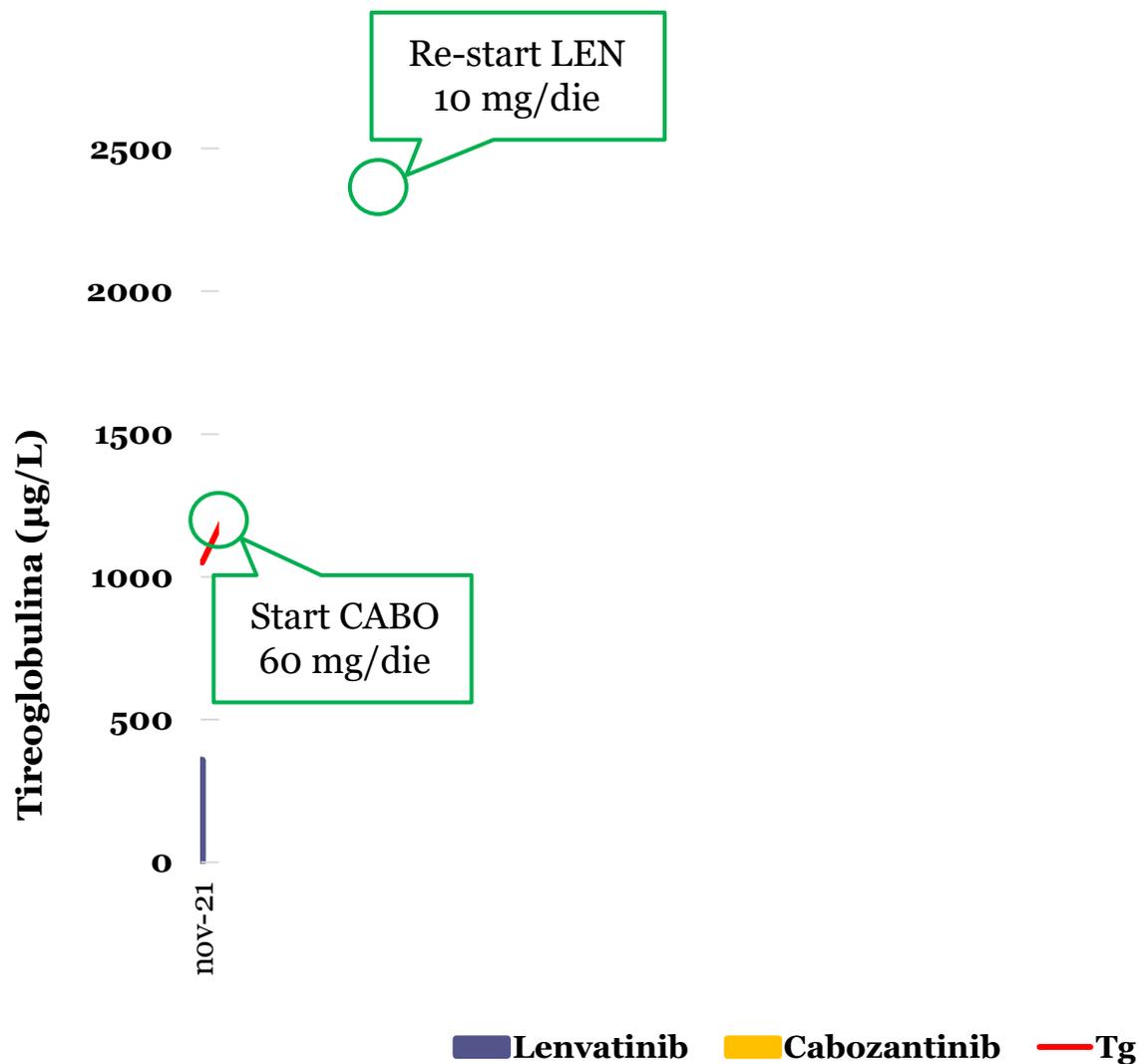
(LEN 10 mg/die)

- Massimo valore di Tg (1050  $\mu\text{g/L}$ ) dall'inizio della terapia
- Crescita lfn LC metastatici
- Aumento dimensionale mts polmonari
- *Zenit* di nausea e vomito  $\rightarrow$  IRA pre-renale  $\rightarrow$  ricovero in M.I.  
(creatinina 0.55 mg/dL  $\rightarrow$  2.4 mg/dL)



➤ **Switch da Lenvatinib a CABOZANTINIB 60 mg/die**





**In CABO (11/2021 → 01/2022):**  
scomparsa AEs  
ma aumento Tg (2369 µg/L)



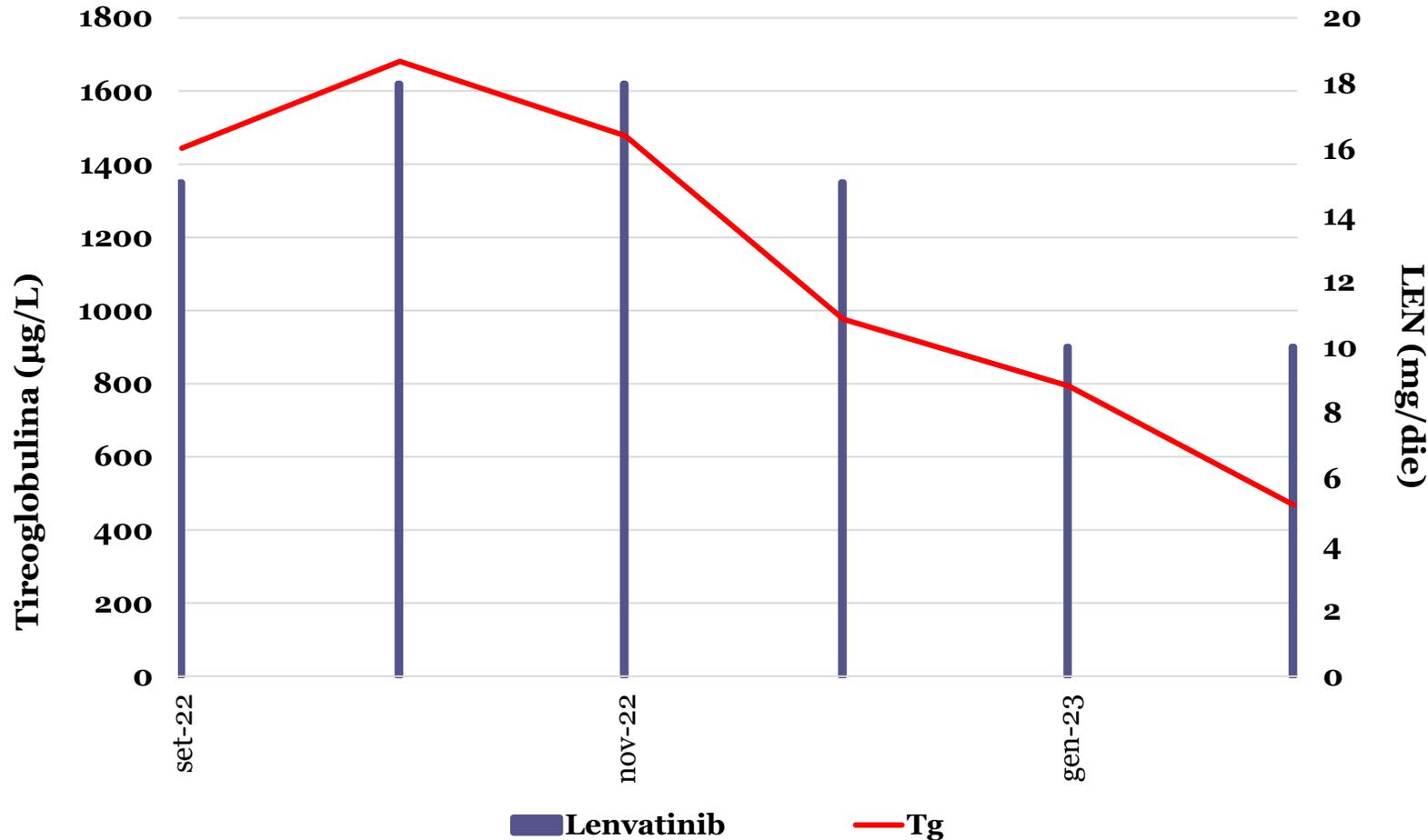
**Ritorno a LEN (01/2022)**  
10 mg/die



**In LEN (02/2022 → ongoing):**  
risposta tumorale ma ricomparsa AEs  
→ progressiva titolazione LEN



## Da 10/2022 ad oggi:

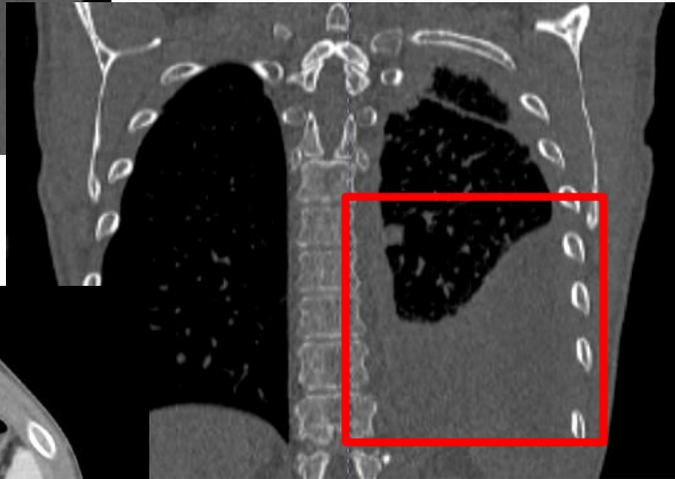
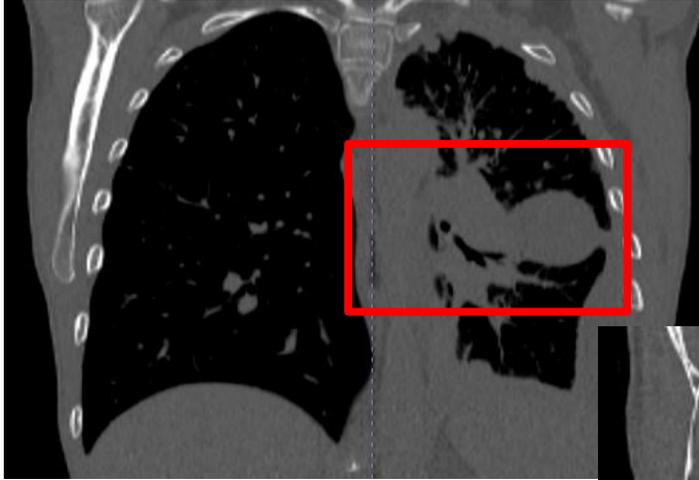


- Progressiva riduzione Tg a parità di dosaggio/die di LEN
- Comparsa di tosse secca non responsiva a farmaci, dolore toracico, difficoltà respiratorie, saltuarie emottisi



**TC collo-torace-addome  
c/c mdc**





Torace: rispetto al precedente controllo si rileva la comparsa di tessuto solido che infiltra il tessuto adiposo del mediastino antero-superiore e l'apice polmonare di sinistra, determinante obliterazione nel tessuto adiposo localizzato attorno all'emergenza dei tronchi sovra-aortici, la sede infracarenale e retrocarenale. Altro tessuto solido risulta adeso alla pleura superiore di sinistra e al foglietto pleurico paramediastinico omolaterale con formazione di noduli che interessano tutta la regione ilare sinistra e determinano assottigliamento dei rami

Si consegnano con l'originale del referto le relative immagini e/o i relativi tracciati ove previsto, che si raccomanda di portare in occasione dei successivi controlli

NOTA REPERIBILITA': Per informazioni, contattare il numero 02-619111.

Istituto Auxologico Italiano - Fondazione riconosciuta con DPR del 6/12/1983 n. 1883  
Via Ludovico Ariosto 13, 20145 - Milano - P.IVA e C.F. 02703120150

IRCCS SAN LUCA  
Edificio di Piazzale Brescia 20

Sistema sanitario Regione Lombardia

Pag 1 di 2

secondari dell'arteria polmonare di sinistra. Anche il bronco principale di sinistra risulta assottigliato.

Incremento della neoformazione eteroproductiva localizzata a livello della lingua, attualmente estesa anche al lobo superiore sinistra, e in alcuni tratti in continuità con la pleura.

Incremento dimensionale di tutti i noduli dell'apice polmonare di sinistra.

Si rileva inoltre diffuso ispessimento dell'interstizio di tutto l'emitorace sinistro di possibile natura linfangitica. Persiste falda di versamento pleurico postero-basale sinistro con interessamento della scissura interlobare omolaterale.

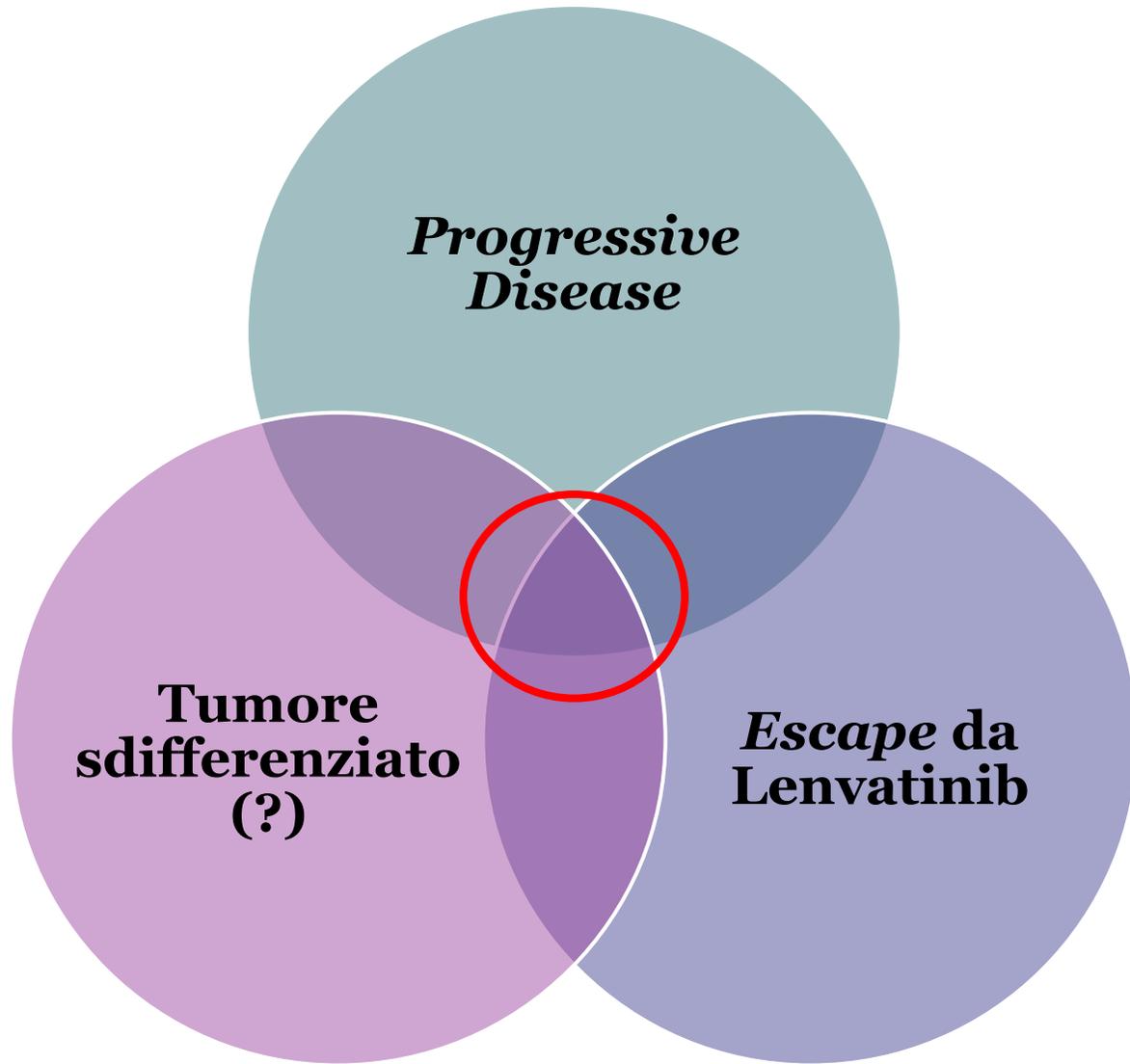
A destra persiste qualche sparso micronodulo di aspetto secondario con diametro massimo di 8 mm.

Addome: a livello epatico in S1 si apprezza alterazione focale sfumata del diametro di circa 11 mm, di possibile natura secondaria.

## Consulenza con Chirurghi Toracici:

- drenaggio versamento + biopsia nuove lesioni per NGS
- esclusa possibilità di trapianto polmonare





## Possibili (?) opzioni terapeutiche

- Aumentare dose LEN a 24 mg/die?
- Riprovare trattamento con CABO?
- TKI selettivo (NTRK, ALK, RET)?
  - NGS su pezzo operatorio negativo
- *Check-point Inhibitors*?
  - Analisi genetica su pezzo operatorio negativa
- Farmaco *off-label*?
- Terapia farmacologica combinata?
- Chemioterapia ± Radioterapia?



→ In attesa di analisi genetica su biopsia nuove mts polmonari...



# TAKE-HOME MESSAGES

- Gli MKIs sono ottimi farmaci in termini di controllo di malattia, ma si associano a diversi AEs a insorgenza spesso precoce.
- La corretta e tempestiva gestione degli AEs è fondamentale per migliorare la *compliance* del paziente al trattamento.
- Nonostante i progressi nella gestione degli AEs, la suscettibilità individuale dei pazienti può rendere necessari aggiustamenti di dose  
→ importanza dell'approccio *patient-tailored*.
- Il fenomeno di *escape* dagli MKIs è ad oggi ancora irrisolto e rappresenta una delle principali sfide da affrontare negli anni a venire.



***GRAZIE***  
***per***  
***L'ATTENZIONE!***



**Auxologico**  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS

**CARCINOMA  
DELLA TIROIDE**  
**2023**

**QUINTA GIORNATA**

**10 FEBBRAIO 2023 MILANO**  
Istituto Nazionale dei Tumori

Responsabili Scientifici  
Prof.ssa **Laura Fugazzola**  
*Università degli Studi di Milano e Istituto Auxologico Italiano*  
Dr. **Ettore Seregni**  
*Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione IRCCS Milano*