



**FoRisIE Winter School in Clinical Endocrinology**

8-11 gennaio 2020 - Roma



# Le terapie oncologiche ed il sistema endocrino

3° caso clinico: immune-checkpoint inhibitors ed endocrinopatie

*Tutor: E. Sbardella*

*Specializzanda: R. Maggio*



# Anamnesi

- Familiare: neoplasia del colon (padre) e leucemia (fratello)
- Fisiologica: fumatore (3-4/die)
- Patologica remota: Meningioma SNC (1988), protesi d'anca (2015), ipertrofia prostatica benigna
- Patologica prossima:



Marco, 70 anni

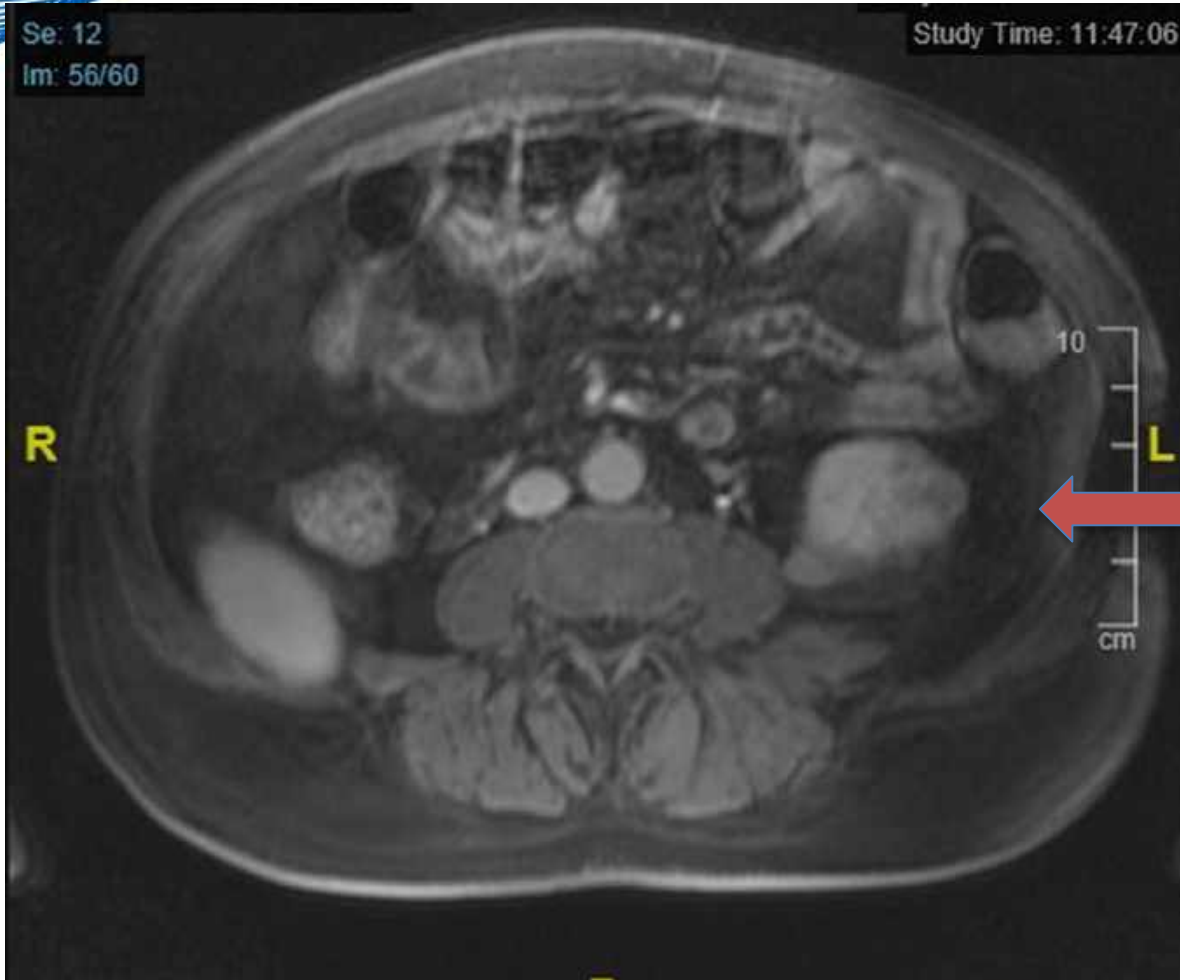
**Agosto 2013**: Nefroureterectomia dx e surrenectomia omolaterale per ca renale a cellule chiare (**neoplasia rene**: G3pt1, surrene: esente da alterazioni).

Follow up oncologico negativo dal 2013-2019

**Gennaio 2019**: TC torace che evidenzia nodulo polmonare

**Febbraio 2019**: biopsia nodulo polmonare in crescita (metastasi renale).

**Aprile 2019**: resezione polmonare segmentaria (metastasi ca rene a cellule chiare).



**Giugno 2019:** TC TB al fegato evidenzia sfumata ipodensità nodulare di 22 mm VIII segmento, Rene sx almeno 4 formazioni solide, la maggiore di 37 mm polo renale inferiore.

**25 Giugno 2019:** inizio terapia combinata con anticorpi anti CTLA4 (ipilimumab) e PD1 (nivolumab)

**Dosi raccomandate e tempi di infusione per la somministrazione endovenosa di nivolumab in associazione a ipilimumab**

	<b>Fase di associazione, ogni 3 settimane per 4 cicli di dose</b>	<b>Fase di monoterapia</b>
<b>Nivolumab</b>	3 mg/kg in un periodo di 30 minuti	240 mg ogni 2 settimane in un periodo di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane in un periodo di 60 minuti
<b>Ipilimumab</b>	1 mg/kg in un periodo di 30 minuti	-

- **Motivo della visita:** riferita agitazione, insonnia, astenia, tachicardia, tremore.

**Esame obiettivo:** Peso 87 Kg, H 180 cm, PA 140/90 mmHg, **FC 110 bpm ritmica**, cute rosea idratata, lievi edemi declivi bilaterali. Tiroide palpabile. Non segni e sintomi oculari.

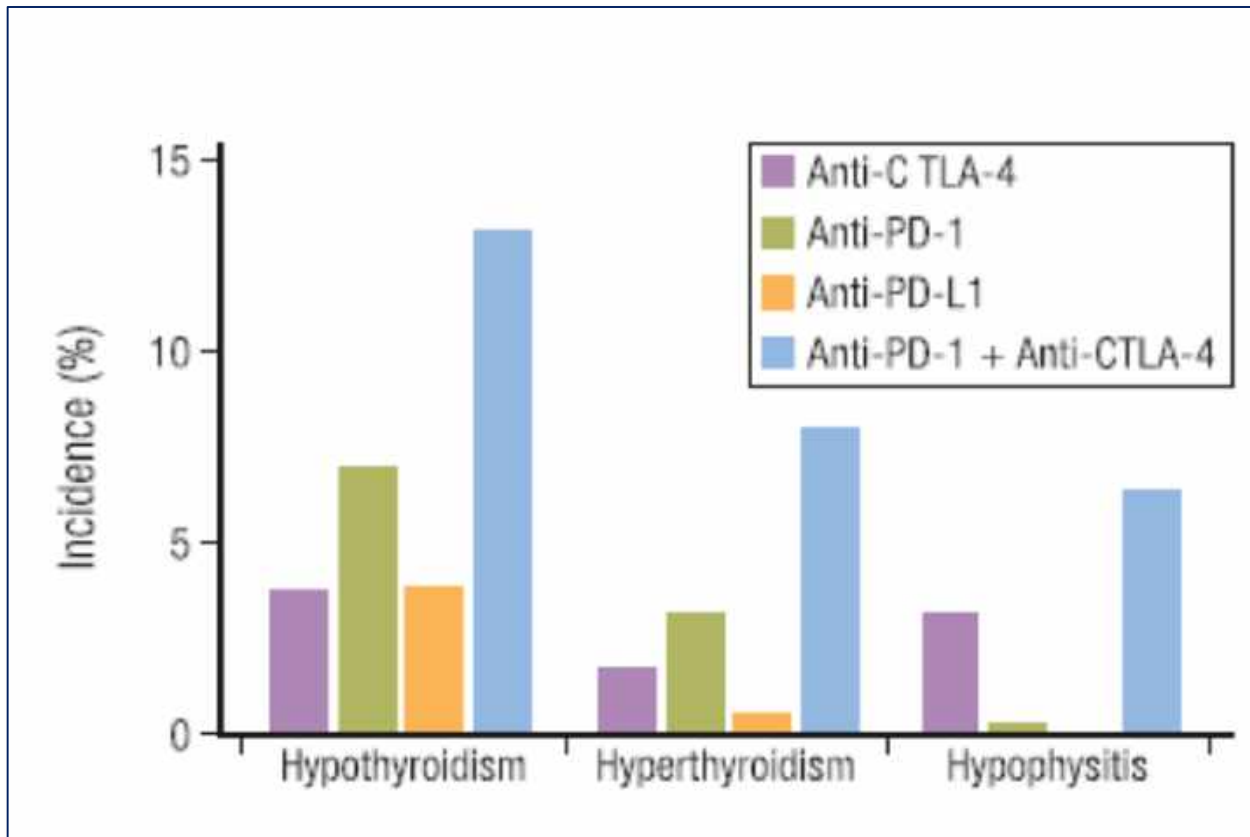
**ESAMI I primo ciclo di terapia combinata (25.06.19):** funzionalità tiroidea e surrenalica preservata.

**Quali sono le endocrinopatie di più frequente riscontro in pazienti sottoposti al trattamento combinato con anticorpi monoclonali anti CTLA4 ed anti PD1?**



- A. Tireopatia con tireotossicosi, ipofisite, insufficienza surrenalica
- B. Iperparatiroidismo, diabete mellito tipo 1
- C. Ipercortisolismo ACTH-indipendente, malattia di Basedow Graves, iperprolattinemia
- D. Osteoporosi, deficit di GH, ipogonadismo ipergonadotropo

## Incidenza di ipofisite e disfunzioni tiroidee indotte dai diversi regimi terapeutici

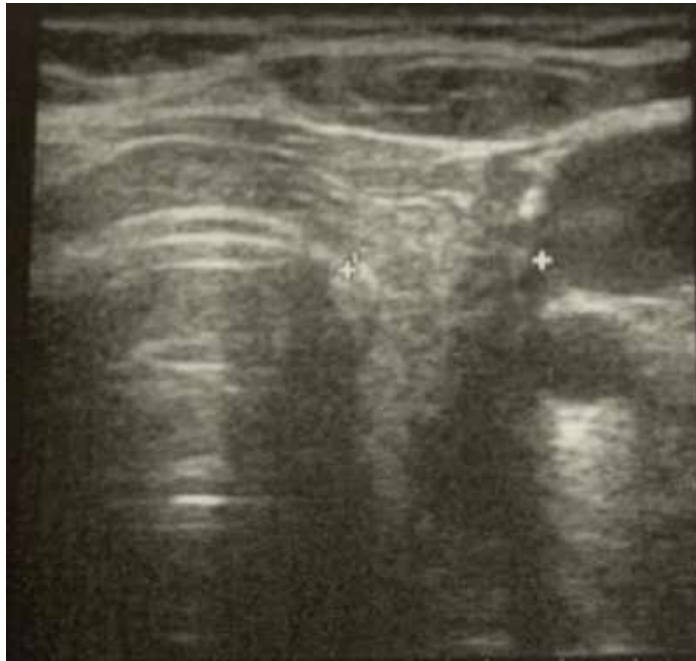


*Lee Shing Chang, Romualdo et. Al, Endocrine Society 2018*

**ESAMI II ciclo di terapia combinata (16.07.19)**

TSH **0.008** uIU/ml (0.35-4), FT4 **13** ng/dl (0.7-1.48), FT3 3.3 (1.71-3.71), glicemia 109

Na 140 mmol/l, K 4 mmol/l, **Ab anti-Tg, Ab Anti-TPO positivi, Ab anti-recettore-TSH negativi**



Ecografia tiroidea: Tiroide in sede, volume ridotto

Ecostruttura marcatamente e diffusamente disomogenea

Vascularizzazione del parenchima ghiandolare nella norma

**TIROIDITE AUTOIMMUNE**

**Quale strategia terapeutica adottare in paziente con tiroidite autoimmune e tireotossicosi?**



- A. Metimazolo
- B. Propiltiouracile
- C. Terapia sintomatica e rivalutazione ormonale
- D. Metimazolo associato a terapia sintomatica



**Table 2.** Destructive thyroiditis and Graves' hyperthyroidism during ICPI therapy: differential diagnosis

	Destructive thyroiditis	Graves' hyperthyroidism
Duration	Transient (days to weeks)	Persistent (months to years)
Lag time from ICPI start	Short (weeks)	Variable (weeks to years)
Iodine uptake	Low	High
FT3/FT4 ratio	Low	High
TgAb and TPOAb	+/-	+/-
TRAb	-	+/-
Treatment	No/symptomatic	Anti-thyroid drugs (radioiodine thyroidectomy)

ICPI, immune checkpoint inhibitor.

*Georgia Ntali, et. al. Hormones 2017*

### Thyroid disorders

Hypothyroidism (low FT4 with elevation of TSH, or normal FT4 with TSH>10): thyroxine replacement (0.5-1.5µg/kg, depending on the cardiac history)

Destructive thyroiditis: b-blockers (propranolol or atenolol)

Hyperthyroidism: anti-thyroid drugs, b-blockers, steroids (prednisolone 0.5mg/Kg) \*\*

\*\* in those cases that steroids and anti-thyroid drugs are required, immunotherapy should be discontinued until recovery from symptoms

➡ Propranololo 40 mg ½ cp al mattino e ½ cp la sera

**ESAMI III ciclo di terapia combinata  
(06.08.19)**

TSH **0.0** uIU/ml (0.35-4), FT4 **5** ng/dl (0.7-1.48), FT3 1.9 pg/ml (1.71-3.71)

Risoluzione sintomatologia. PA 130/70, FC 90 bpm

 riduce Propanololo 40 mg ½ cp

**ESAMI IV ciclo di terapia combinata  
(27.08.19)**

TSH **0.9** uIU/ml, FT4 1.4 ng/dl, FT3 1.73 pg/ml, glicemia 90 mg/dl

Asintomatico. PA 130/70 mmHg, FC 70 bpm

 sospende Propanololo 40 mg

**ESAMI I ciclo di monoterapia (Nivolumab) (17.09.19)**

TSH **17** uIU/ml (0.35-4), FT4 **0.5** ng/dl (0.7-1.48), FT3 **1.4** pg/ml (1.71-3.71)

ACTH 12 pg/ml (4.7-48), Cortisolo 370 nmol/l (101-536), Na 140 mmol/l, K 3.9 mmol/l

Asintomatico. Peso 87 Kg, PA 140/80, FC 70 bpm

 inizia gradualmente Levotiroxina arrivando a 75 mcg/die

ESAMI II ciclo di monoterapia (15.10.19)

TSH **68** uIU/ml, FT4 **0** ng/dl, Na 140, K 4

EO: Astenia, il resto invariato

➔ Aumenta Levotiroxina 150 mcg 1 cp die



*Tossicità cutanea (rash cutanei diffusi e prurito)*

*trattata con Prednisone per os 25 mg ½ cp/die per 1 mese*

ESAMI III ciclo di monoterapia (12.11.19)

TSH **14** uIU/ml, FT4 0.9 ng/dl, ACTH **5** pg/ml, Cortisolo **250** nmol/l, Na 137 mmol/l, K 4.5 mmol/l.

ESAMI dopo 1 mese dalla sospensione del prednisone

TSH 3,9 uIU/ml, FT4 0.9 ng/dl, ACTH **4,5** pg/ml, Cortisolo **250** nmol/l,  
Na **134** mmol/l, K 5 mmol/l, PRL **134** ng/ml (4.5-19.5), FSH **0.4** nIU/ml (15.5-119.4)  
LH **0.1** mIU/ml (10.1-81.5), IGF-1 **50** ng/ml (53-225)

EO: Astenia ingravescente, dolori muscolo-articolari, confusione, lieve nausea e perdita ponderale, cefalea resistente a terapia anti-infiammatoria. Riduzione libido

PA 110/70, FC 80 bpm, peso 84 Kg

**Quale iter diagnostico terapeutico seguireste dopo riscontro di ipopituitarismo?**



- A. Iniziare terapia sostitutiva
- B. Eseguire ACTH test con 1 mcg per valori di cortisolo al mattino inferiori a 250 nmol/l ed eseguire RM encefalo
- C. Eseguire rivalutazione degli esami basali a distanza di 2 settimane per diagnosi di certezza
- D. Iniziare terapia steroidea ad alte dosi per la cura dell'ipofisite

If morning cortisol is less than 250nmol/l or random cortisol less than 150nmol/l with vague symptoms, then replacement therapy with glucocorticoids should be initiated (Figure 1). In the case of clinical suspicion of adrenal insufficiency or when morning cortisol is <350nmol/l, further dynamic ACTH testing is recommended.

Differential diagnosis should exclude the new occurrence of brain metastases, therefore an MRI is mandatory to rule out this possibility and to check pituitary status. Pituitary morphology may change

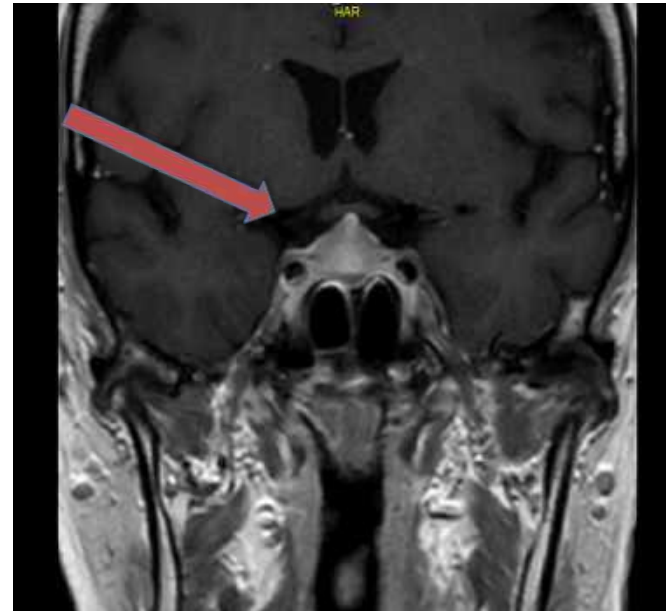
## ACTH test a 1 mcg

tempi	0'	30'	60'
cortisolo	200	279	353

## **INSUFFICIENZA CORTICOSURRENALICA**

RM IPOFISI: Aspetto disomogeneo ed ingrandito della ghiandola ipofisaria che mostra morfologia a «tenda», peduncolo ipofisario ispessito

## **IPOFISITE**



→ Idrocortisone 10 mg 1 cp + ½ cp al giorno

ESAMI dopo 10 giorni di terapia sostitutiva con Idrocortisone

Na 138 mmol/l, K 4.5 mmol/l

Quadro clinico migliorato. PA 110/80, FC 80 bpm



RM ADDOME: Lesione epatica dimensioni sovrapponibili, riduzione della quota solida periferica

Invariate le lesioni renali sx

Ridotta la lesione renale inferiore 15 mm (vs 32 mm)

Grazie per l'attenzione

