

Tratamiento del cáncer de tiroides avanzado

Luis Felipe Fierro Maya MD, MSc

Unidad de Endocrinología oncológica

Instituto Nacional de Cancerología



Por el control del cáncer



ASOPROCÁNCER
Asociación Pro Congreso de Cancerología

Declaración de conflictos y salvamento de responsabilidades

- Conferencista para Bayer y el Grupo Biotoscana
- La información contenida está dirigida exclusivamente al cuerpo médico, con la intención de brindar información científica.
- Las imágenes empleadas tienen fines educativos y se refieren a obras ya divulgadas en publicaciones científicas y se incluyen las respectivas referencias bibliográficas para respetar los derechos de autor

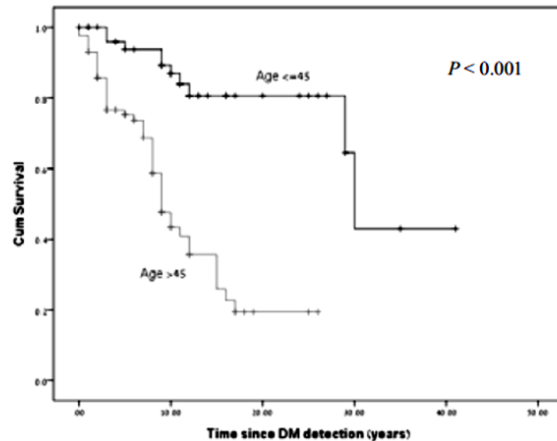
AGENDA

- * Pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica
- * Generalidades del tratamiento de cáncer de tiroides avanzado
- * Criterios para definir los CDT como yodo refractarios e inicio de terapia sistémica
- * Eficacia de los tratamientos sistémicos en enfermedad yodorefractaria

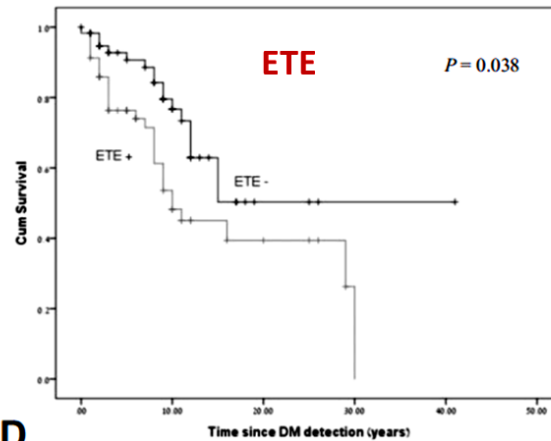
LONG TERM OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER AND DISTANT METASTASES

*Dania Hirsch, MD,^{1,5} Sigal Levy,^{3,4} Gloria Tsvetov, MD,^{1,5} Alexander Gorstein, MD,^{1,5}
 Ilana Slutzky-Shraga, MD,^{1,5} Amit Akirov, MD,^{1,5} Eyal Robenshtok, MD,^{1,5}
 Ilan Shimon, MD,^{1,5} and Carlos A. Benbassat, MD^{2,5}*

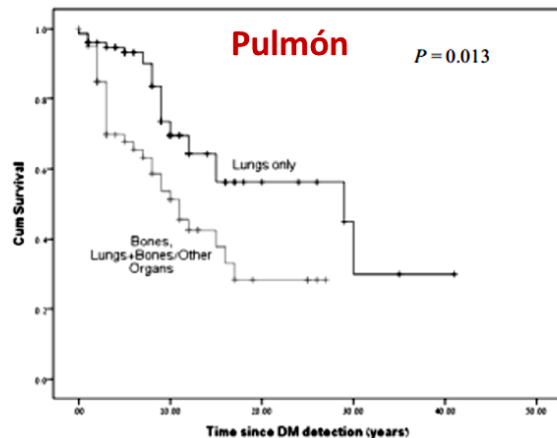
A Edad



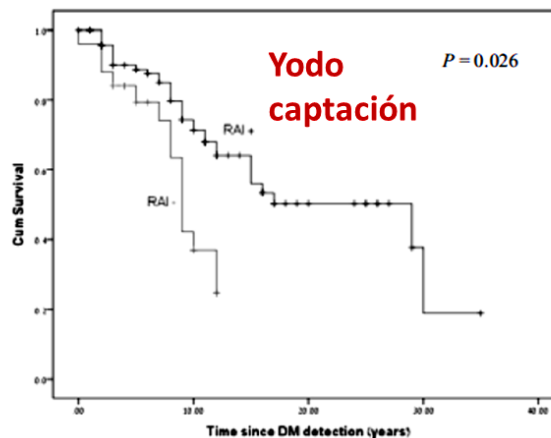
B



C



D



Prognostic factors for Overall mortality:

Age > 45 vs < 45 HR 6.1 (2.2-17)

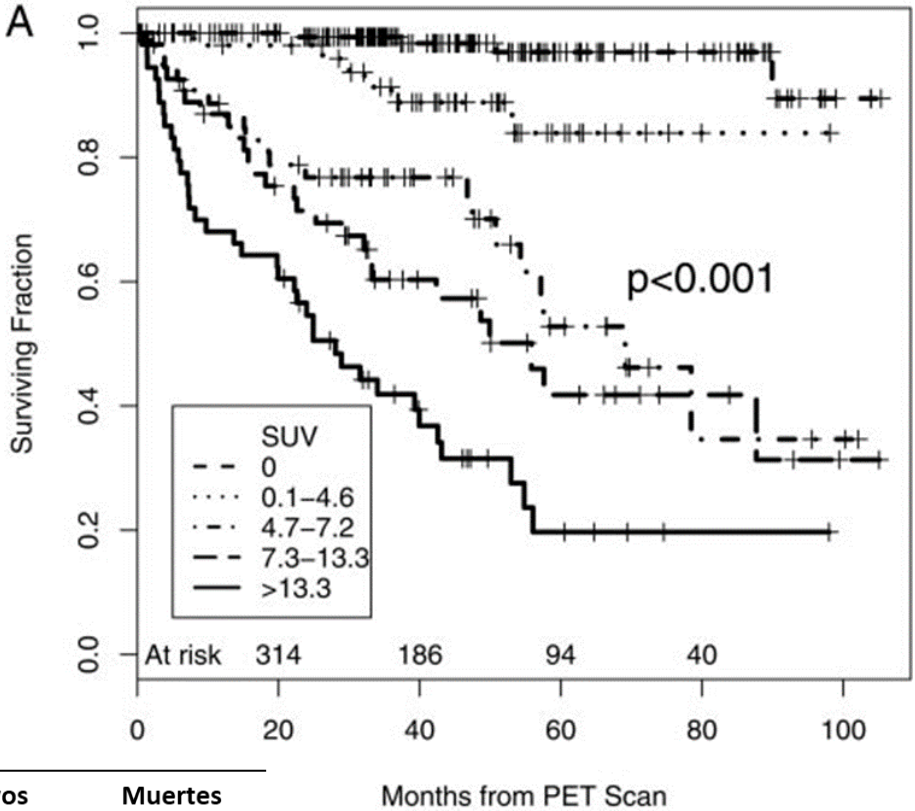
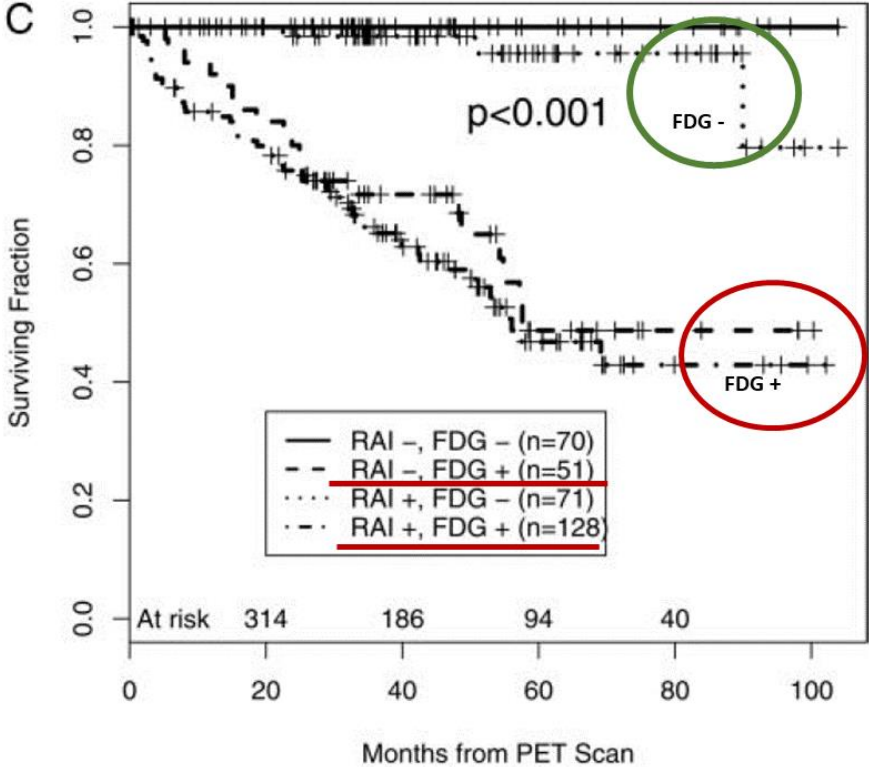
Extra-thyroid extension present vs absent HR 2.4 (1.1-5.4)

Lung only vs Lung + other compromise HR 2.7 (1.3 – 5.7)

Distant metastases RAI+ vs RAI- HR 2.4 (1.1 – 4.9)

Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[¹⁸F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning

Richard J. Robbins, Qiang Wan, Ravinder K. Grewal, Roland Reibke, Mithat Gonen, H. William Strauss, R. Michael Tuttle, William Drucker, and Steven M. Larson



Supervivencia a 2 años:

SUV:	% vivos
0:	99%
0.1-4.6:	98%
4.7 - 7.2:	73%
7.3 - 13:	70%
>13.3:	52%

	Vivos	Muertes
FDG positivo 221	132	89
FDG Negativo 179	175	4

Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas

JOHANNA WASSERMANN,^{a,b} MARIE-ODILE BERNIER,^{b,g} JEAN-PHILIPPE SPANO,^a CHARLOTTE LEPOUTRE-LUSSEY,^b CAMILLE BUFFET,^b JEAN-MARC SIMON,^c FABRICE MÉNÉGAUX,^d FRÉDÉRIQUE TISSIER,^e MONIQUE LEBAN,^f LAURENCE LEENHARDT^b

Thyroglobulin doubling time	Number of patients (%)	Number of deaths (%)
<1 year	5 (16)	3 (60)
1–3 years	5 (16)	0 (0)
>3 years or negative	15 (49)	3 (20)
Undetectable thyroglobulin	6 (19)	3 (50)
Total	31	9

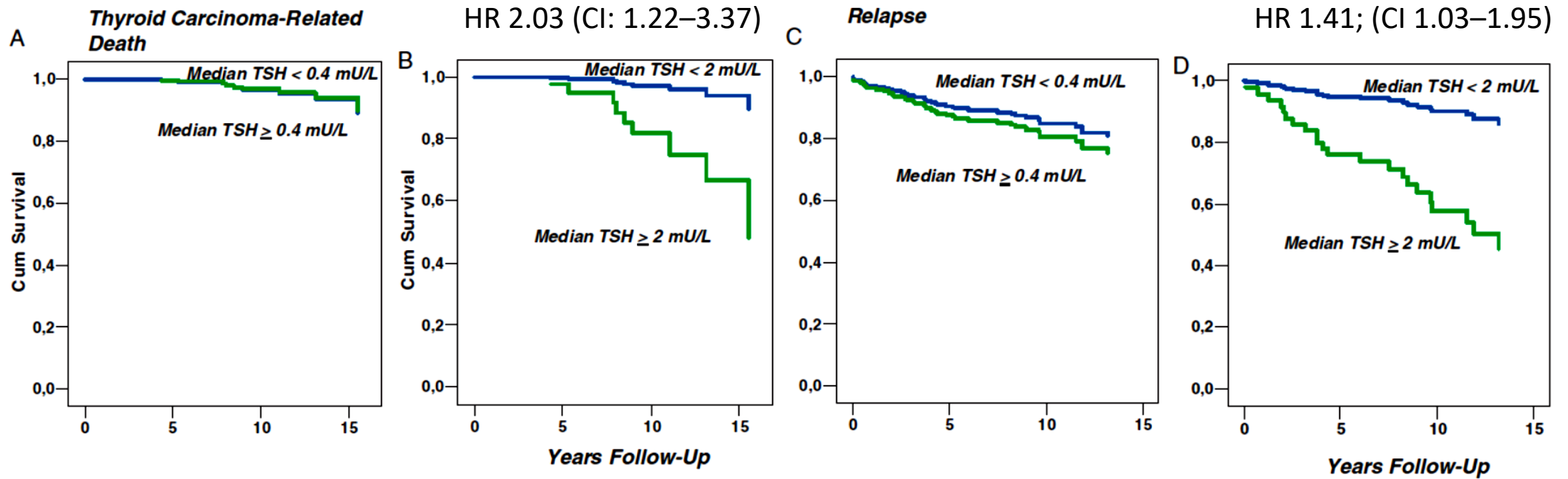
Overall Survival from diagnosis of Radioiodine Refractory disease was significantly worse in cases in which Tg-DT was < 1 year compared with Tg-DT of >1year (HR = 9 [95%CI: 1.8–50.5], log-rank p 0.001).

Generalidades del tratamiento en enfermedad metastásica

- **Terapia de supresión de TSH**
- **Yodo radiactivo 131**
- **Terapias locales y complementarias**
- **Vigilancia**
- **Terapias dirigidas a blancos moleculares**

Terapia de supresión de TSH ¿Tiene impacto en la recurrencia o en la supervivencia?

Estudio observacional unicéntrico, en 366 pacientes consecutivos tratados con tiroidectomía total y terapia I-131; 52 pacientes tuvieron metástasis al diagnóstico (14.2%)



Generalidades del tratamiento en enfermedad metastásica

- Terapia de supresión de TSH
- **Yodo radiactivo 131**
- Terapias locales y complementarias
- Vigilancia
- Terapias dirigidas a blancos moleculares

Desenlaces a largo plazo luego de yodoterapia en cáncer de tiroides metastásico

Original Article

EP171924.OR

LONG TERM OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER AND DISTANT METASTASES

*Dania Hirsch, MD,^{1,5} Sigal Levy,^{3,4} Gloria Tsvetov, MD,^{1,5} Alexander Gorstein, MD,^{1,5}
Ilana Slutzky-Shraga, MD,^{1,5} Amit Akirov, MD,^{1,5} Eyal Robenshtok, MD,^{1,5}
Ilan Shimon, MD,^{1,5} and Carlos A. Benbassat, MD^{2,5}*

138 pacientes con metástasis

- * **118 con metástasis pulmonares**
- * **55 con metástasis óseas**
- * **8 con metástasis cerebrales**

El 96.4% (133) fueron tratados con I-131 (dosis acumulada 446 mCi)

Seguimiento promedio 12.8 años

79.7% Yodo captación

19.1% No captaron yodo

- * **24.6% Respuesta completa**
 - **Dosis acumulada 304mci (100 – 750)**
- * **31.6% Respuesta parcial o estable**
- * **43.4% Progresión**

Time Course and Predictors of Structural Disease Progression in Pulmonary Metastases Arising from Follicular Cell-Derived Thyroid Cancer

Mona M. Sabra,¹ Ronald Ghossein,² and R. Michael Tuttle¹

- **Respuestas completas: 7% (13/ 199)**
- **Respuesta parciales/ enfermedad estable: 26% (51 /199)**
- **Progresión: 68% (135/199)**
- **Respuesta completas más frecuentes en:**
 - Menores de 45 años
 - Metástasis pulmonares subcentimétricas
 - Tumores bien diferenciados
 - Tumores con baja o no captación 18 FDG
- Casi todas las respuestas se alcanzaron con una actividad acumulada de máximo 600 mCi

Retrospective review of 199 consecutive patients with DTC presenting with lung metastasis

91 (46%) pacientes fallecieron

Mediana de supervivencia global: 10,4 años

Mediana de supervivencia libre de progresión : 3,6 años.

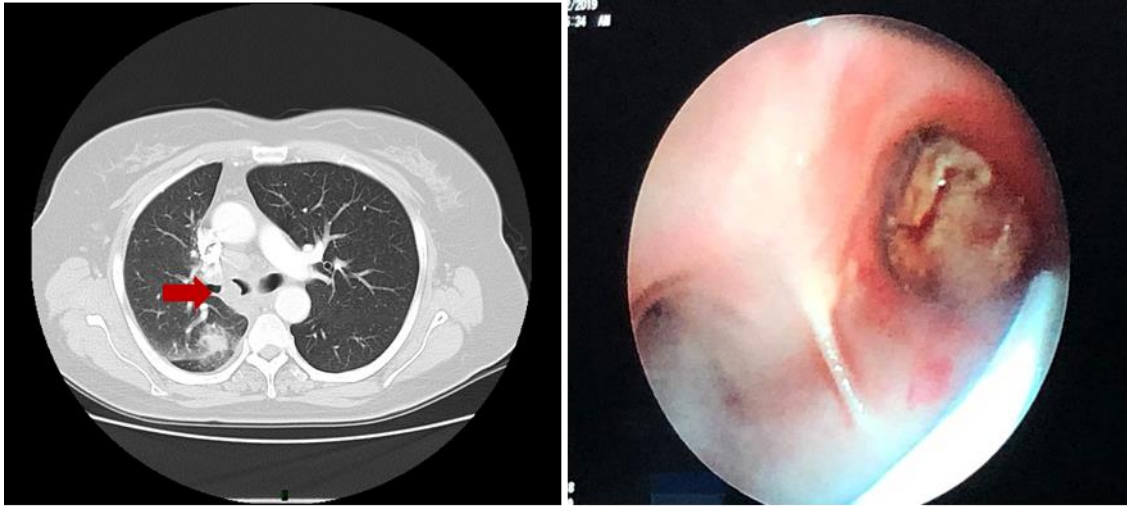
Yodo-refratariedad: HR 4.2 (2.0, 9.0) para progresión

HR 2.4 (1.1, 5.3) para mortalidad

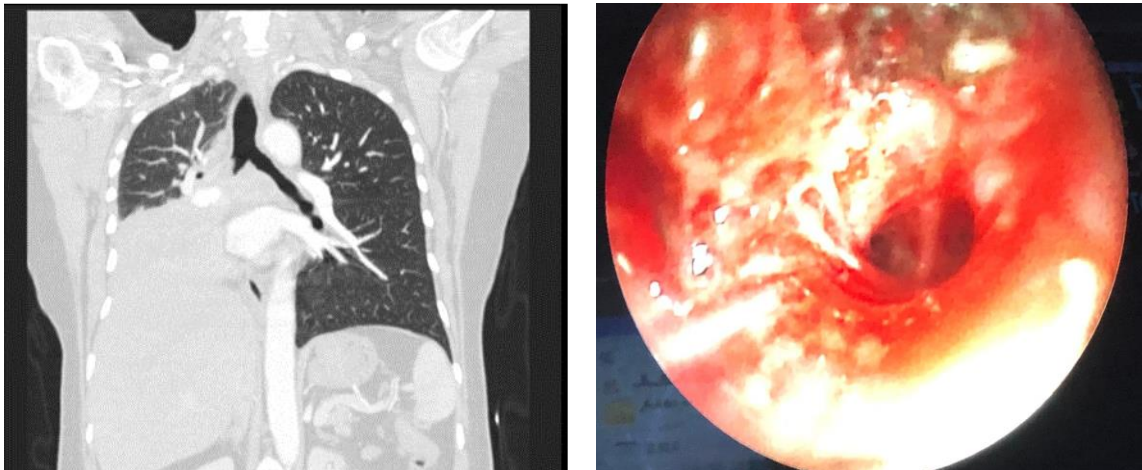
Generalidades del tratamiento en enfermedad metastásica

- Terapia de supresión de TSH
- Yodo radiactivo 131
- **Terapias locales y complementarias**
- Vigilancia
- Terapias dirigidas a blancos moleculares

Terapias locales y complementarias



Ablación con argón de una lesión tumoral endobronquial



Por el control del cáncer

Tratamientos complementarios /adyuvantes

Radioterapia

Radioterapia Externa fraccionada (EBRT)

Radiocirugía estereotáctica

Intención paliativa: alivio dolor, prolongar supervivencia libre de progresión

Antirresortivos: Bisfosfonatos /Denosumab

- Prevención de eventos esqueléticos relacionados
- Ácido zoledrónico 4mg iv cada mes (cada 3 meses) / Denosumab 120mg SC cada mes
- Antecedente de radioterapia en ciclo aumenta riesgo de osteonecrosis mandibular

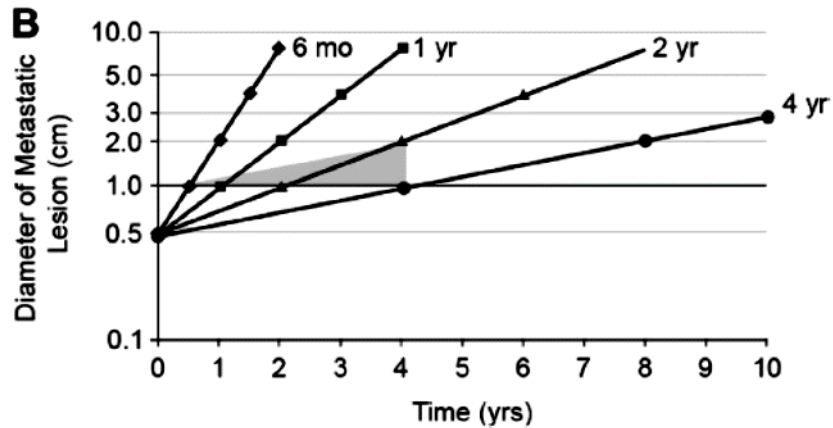
Generalidades del tratamiento en enfermedad metastásica

- Terapia de supresión de TSH
- Yodo radiactivo 131
- Terapias locales y complementarias
- **Vigilancia**
- Terapias dirigidas a blancos moleculares

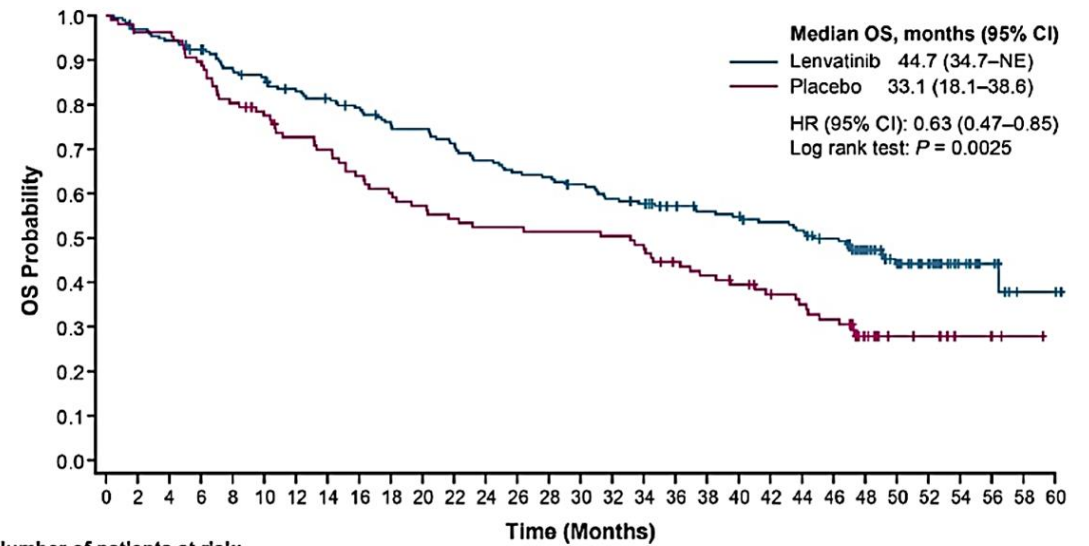
Vigilancia

TABLE 2. CUMULATIVE PERCENTAGE OF PATIENTS WITH DISEASE PROGRESSION BY RAI AVIDITY

	All patients	RAI avid	RAI refractory
Year 1	17%	12%	29%
Year 2	35%	26%	53%
Year 5	55%	41%	83%
Year 10	65%	53%	91%



Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer



Number of patients at risk:

Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
Lenvatinib	199	191	186	180	170	165	157	153	148	141	138	132	125	120	118	114	108	105	99	94	92	88	85	79	55	40	31	18	10	2	2
Placebo	107	103	103	96	86	81	75	72	66	62	59	56	54	54	53	53	52	50	44	41	38	34	31	28	14	8	7	3	2	1	0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NE, not evaluable; OS, overall survival.

Kaplan-Meier curve of OS in patients with baseline lung metastases of ≥1.0 cm.

Generalidades del tratamiento en enfermedad metastásica

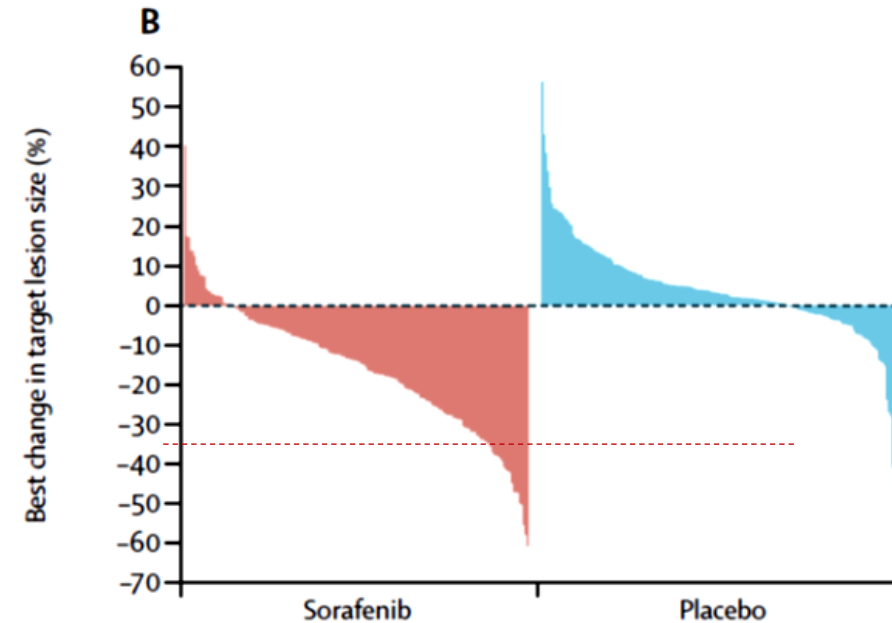
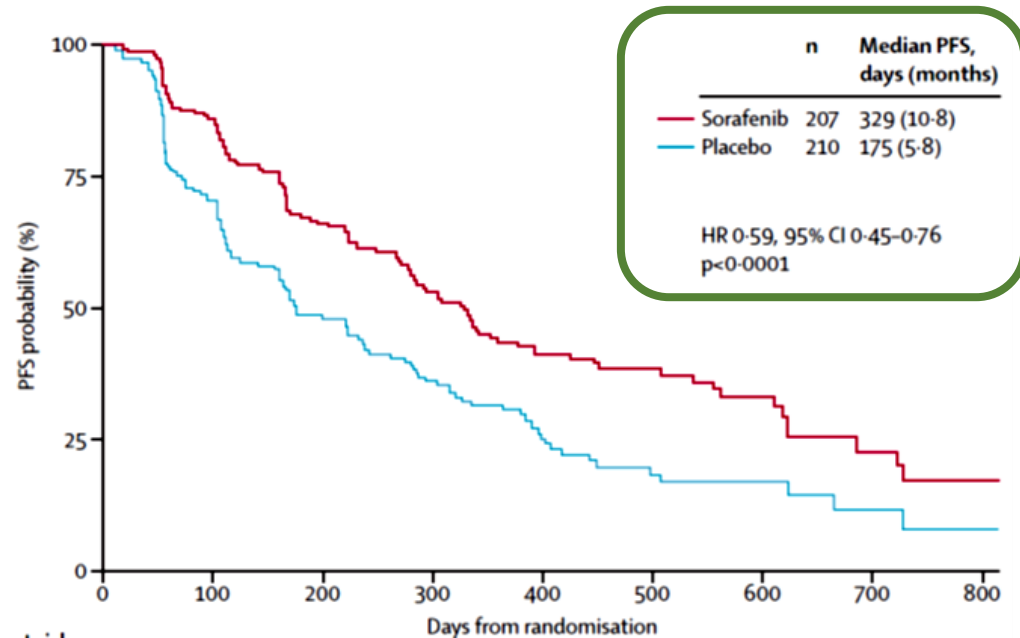
- **Terapia de supresión de TSH**
- **Yodo radiactivo 131**
- **Terapias locales y complementarias**
- **Vigilancia**
- **Terapias en enfermedad avanzada yodorefractaria**

Escenarios clínicos comunes que sugieren que un paciente puede tener cáncer de tiroides refractario a I-131

- Lesiones estructurales que NO captan yodo rastreo I-131
- No captación en un rastreo post terapia I-131
- Captación de I-131 en solamente algunos focos tumorales
- Progresión de las metástasis a pesar de captar I-131
- Progresión de las metástasis a pesar de una actividad acumulada de 600 mCi

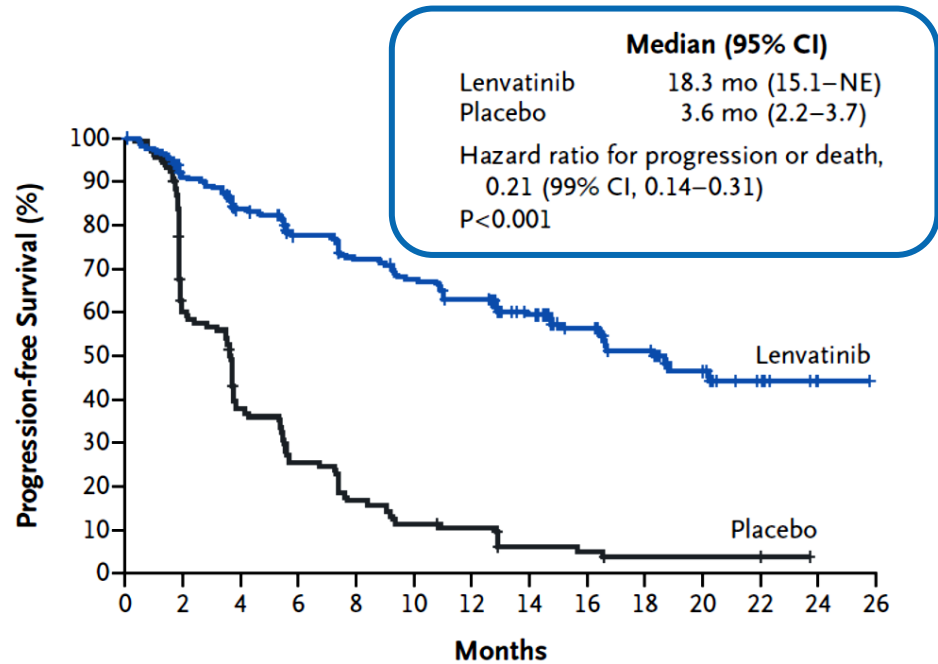
Eficacia de los tratamientos sistémicos en enfermedad yodorefractaria

Sorafenib en CDT avanzado en progresión – DECISION Trial



Eficacia de los tratamientos sistémicos en enfermedad yodorefractaria

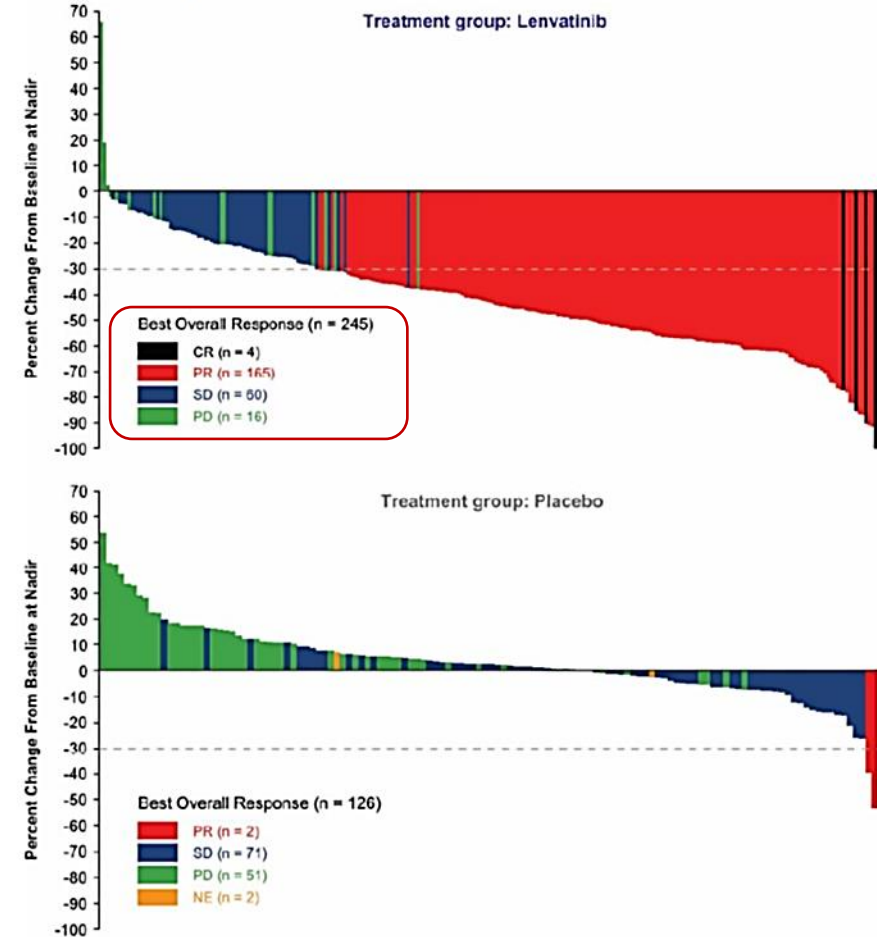
Lenvatinib en CDT – Estudio SELECT



No. at Risk

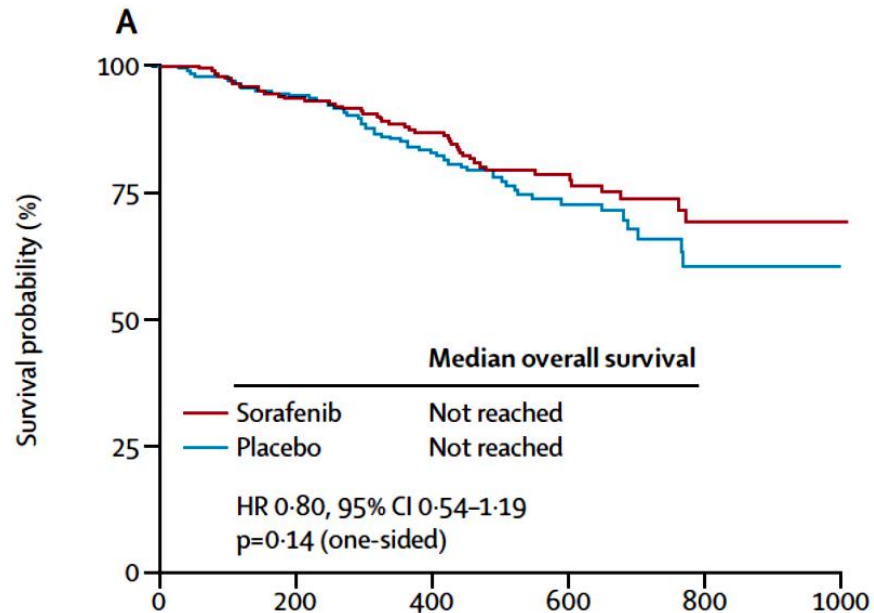
Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

Figure S3. Waterfall graphs of percentage change in summed longest diameter of target lesions from baseline to nadir.



Eficacia de los tratamientos sistémicos en enfermedad yodorefractaria

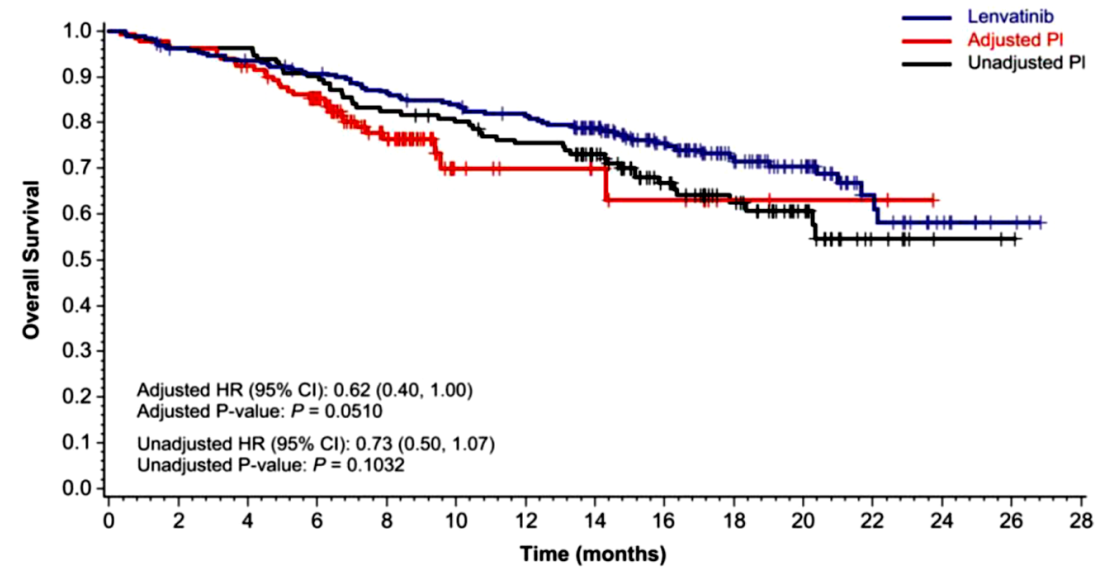
Estimación de supervivencia global



Number at risk

	0	200	400	600	800	1000					
Sorafenib	207	200	187	174	159	103	75	45	23	4	1
Placebo	210	199	191	173	153	103	67	35	16	3	0

Figure S4. RPSFT-adjusted Kaplan-Meier estimates of overall survival



Number of subjects at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Lenvatinib	261	248	239	230	219	211	203	169	114	78	55	22	10	3	0
Adjusted PI	131	126	119	98	55	16	13	11	8	3	2	2	0	0	0
Unadjusted PI	131	126	126	118	108	103	96	78	53	39	23	8	2	1	0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NE, not evaluable; RPSFT, rank-preserving structural failure time model.

Eficacia de los tratamientos sistémicos en enfermedad yodorefractaria

Resumen de los datos de Seguridad de Lenvatinib y Sorafenib en estudios Fase 3

Outcome, n (%)	SELECT trial		DECISION trial	
	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131	Sorafenib N = 207	Placebo N = 209
Any adverse event	260 (99.6)	118 (90.1)	204 (98.6)	183 (87.6)
Any Grade \geq 3 adverse event	223 (85.4)	39 (29.8)	133 (64.3)	63 (30.1)
Most common all-Grade AEs ^a				
Hypertension	181 (69.3)	19 (14.5)	84 (40.6)	26 (12.4)
Diarrhoea	173 (66.3)	22 (16.8)	142 (68.6)	32 (15.3)
Decreased appetite / anorexia	139 (53.3)	24 (18.3)	66 (31.9)	10 (4.8)
Weight loss	132 (50.6)	19 (14.5)	97 (46.9)	29 (13.9)
Nausea	121 (46.4)	33 (25.2)	43 (20.8)	24 (11.5)
Fatigue	110 (42.1)	32 (24.4)	103 (49.8)	53 (25.4)
Hand-foot syndrome	84 (32.2)	1 (0.8)	158 (76.3)	20 (9.6)
Rash or desquamation	48 (18.4)	2 (1.5)	104 (50.2)	24 (11.5)
Alopecia	32 (12.3)	7 (5.3)	139 (67.1)	16 (7.7)

Eficacia de los tratamientos sistémicos en enfermedad yodorefractaria

Resumen de los datos de Seguridad de Lenvatinib y Sorafenib en estudios Fase 3

Outcome, n (%)	SELECT trial		DECISION trial	
	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131	Sorafenib N = 207	Placebo N = 209
Most common Grade \geq 3 AEs^b				
Hypertension	112 (42.9)	5 (3.8)	20 (9.7)	5 (2.4)
Hand-foot syndrome	9 (3.4)	0	42 (20.3)	0
Weight loss	31 (11.9)	1 (0.8)	12 (5.8)	2 (1)
Proteinuria	26 (10)	0	0	0
Treatment interruptions, reductions or discontinuations because of an adverse event				
Dose interruptions	215 (82.4)	24 (18.3)	137 (66.2)	54 (25.8)
Dose reductions	177 (67.8)	6 (4.6)	133 (64.3)	19 (9.1)
Discontinued treatment	43 (16.5)	6 (4.6)	39 (18.8)	8 (3.8)

^a \geq 40% in any arm

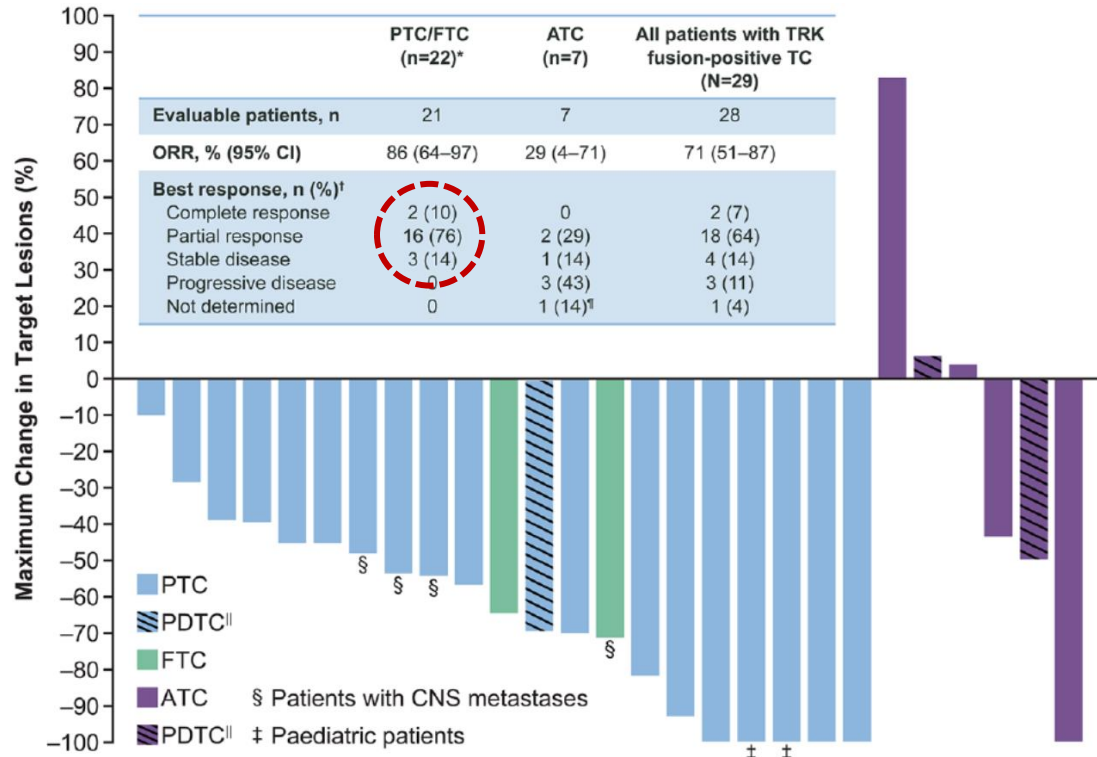
^b \geq 10% in any arm

Eficacia de los tratamientos sistémicos en enfermedad yodorefractaria

Terapia dirigida a alteraciones genéticas específicas

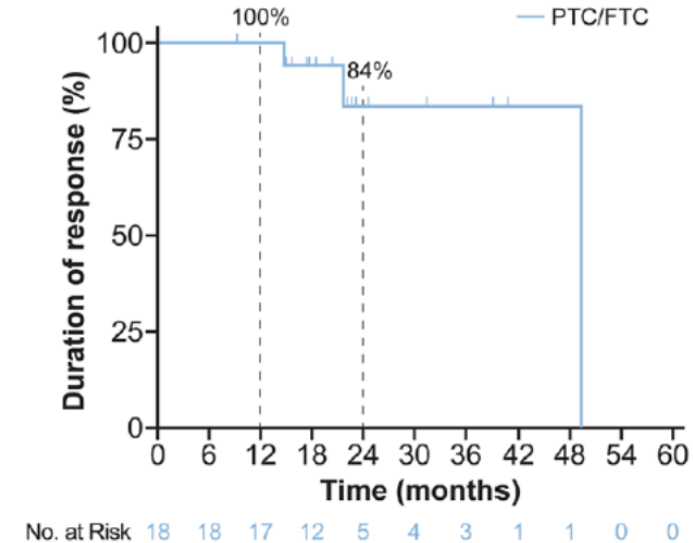
Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma

Steven G Waguespack¹, Alexander Drilon^{2,3}, Jessica J Lin^{4,5}, Marcia S Brose⁶, Ray McDermott⁷, Mohammed Almubarak⁸, Jessica Bauman⁹, Michela Casanova¹⁰, Anuradha Krishnamurthy¹¹, Shivaani Kummar^{12,†}, Serge Leyvraz¹³, Do-Youn Oh¹⁴, Keunchil Park¹⁵, Davendra Sohal¹⁶, Eric Sherman², Ricarda Norenberg¹⁷, Josh D Silvertown¹⁸, Nicoletta Brega¹⁹, David S Hong¹ and Maria E Cabanillas¹



29 pacientes (mediana de edad: 60 años, 6-80) con fusión TRK (**NTRK1** 13, 45% y **NTRK3** 16, 55%) identificadas por secuenciación de próxima generación (NGS) basada en ARN (n= 17) y en ADN (n=5) y ambas (n=7)

Histología: **Papilar** (PTC) 19 (65%), **Folicular** (FTC) 2 (7%) **Pobremente diferenciados** (PDTC) 3 (10%) y **anaplásico** (ATC) 5 (17%) pacientes.



Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma

Steven G Waguespack¹, Alexander Drilon^{2,3}, Jessica J Lin^{4,5}, Marcia S Brose⁶, Ray McDermott⁷, Mohammed Almubarak⁸, Jessica Bauman⁹, Michela Casanova¹⁰, Anuradha Krishnamurthy¹¹, Shivaani Kumar^{12,1}, Serge Leyvraz¹³, Do-Youn Oh¹⁴, Keunchil Park¹⁵, Davendra Sohal¹⁶, Eric Sherman², Ricarda Norenberg¹⁷, Josh D Silvertown¹⁸, Nicoletta Brega¹⁹, David S Hong¹ and Maria E Cabanillas¹

Preferred term	Treatment-related AEs, n (%)		
	Grade 3	Grade 4	Any grade
Myalgia	0	0	8 (28)
Fatigue	0	0	8 (28)
Nausea	0	0	3 (10)
Constipation	0	0	5 (17)
Cough	-	-	-
Dizziness	0	0	8 (28)
Peripheral oedema	0	0	4 (14)
ALT increased	0	0	8 (28)
Anaemia	1 (3)	0	2 (7)
AST increased	0	0	8 (28)
Arthralgia	0	0	3 (10)
Diarrhoea	0	0	3 (10)
Dyspnoea	0	0	1 (3)
Leukocyte count decreased	0	0	6 (21)
Lymphocyte count decreased	1 (3)	0	2 (7)
Vomiting	0	0	2 (7)
Headache	0	0	1 (3)
Pyrexia	0	0	1 (3)
Hypoaesthesia	0	0	3 (10)
Hypocalcaemia	0	0	1 (3)
Nasal congestion	0	0	1 (3)
Pain in extremity	0	0	2 (7)
Rash	0	0	3 (10)

Dashes indicate AEs that were not reported to be treatment-related in any patients.

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TRK, tropomyosin receptor kinase.

los EA relacionados con el tratamiento fueron en su mayoría de grados 1-2

Solamente 2 (7 %) pacientes experimentaron un EA que condujo a una reducción de la dosis, 1 paciente debido a parestesia en el hombro y el otro debido al aumento de la alanina aminotransferasa.

Terapia dirigida a alteraciones genéticas específicas

Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers

L.J. Wirth, E. Sherman, B. Robinson, B. Solomon, H. Kang, J. Lorch, F. Worden, M. Brose, J. Patel, S. Leboulleux, Y. Godbert, F. Barlesi, J.C. Morris, T.K. Owonikoko, D.S.W. Tan, O. Gautschi, J. Weiss, C. de la Fouchardière, M.E. Burkard, J. Laskin, M.H. Taylor, M. Kroiss, J. Medioni, J.W. Goldman, T.M. Bauer, B. Levy, V.W. Zhu, N. Lakhani, V. Moreno, K. Ebata, M. Nguyen, D. Heirich, E.Y. Zhu, X. Huang, L. Yang, J. Kherani, S.M. Rothenberg, A. Drilon, V. Subbiah, M.H. Shah, and M.E. Cabanillas

19 pacientes con cáncer de tiroides con fusión *RET* positiva:
Cáncer papilar: 13 pacientes [68%]
Pobremente diferenciado: 3 [16 %]
Anaplásico 2 [11 %]
Células de Hürthle 1 [5%].

Response	Previously Treated <i>RET</i> Fusion-Positive Thyroid Cancer	
	Independent Review (N=19)	Investigator Assessment (N=19)
Objective response — % (95% CI)	79 (54–94)	58 (34–80)
Best response — no. (%)		
Complete response	1 (5)	0
Partial response	14 (74)	11 (58)
Stable disease	4 (21)	7 (37)
Progressive disease	0	0
Could not be evaluated	0	1 (5)
Duration of response		
No. of patients with objective response	15	11
Data censored — no. (%)	9 (60)	8 (73)
Median (95% CI) — mo	18.4 (7.6–NE)	NE (9.5–NE)
Median follow-up — mo	17.5	17.5
Progression-free survival		
Data censored — no. (%)	11 (58)	12 (63)
Median (95% CI) — mo	20.1 (9.4–NE)	NE (10.0–NE)
Median follow-up — mo	13.7	19.3
Prevalence at 1 yr (95% CI) — %	64 (37–82)	61 (33–81)

Características que influyen en el tratamiento sistémico en pacientes con tumores yodo refractarios

- Tamaño /carga tumoral
- localización
- Captación de FDG
- Velocidad de progresión
- Síntomas /estado funcional del paciente
- Preferencias del paciente
- Presencia de alteraciones genéticas específicas

Conclusiones

- **El compromiso metastásico** en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides puede ocurrir en el 10 al 20% (al diagnóstico o durante el seguimiento)
- La terapia con **Yodo radiactivo** sigue siendo la primera línea en pacientes con enfermedad metastásica, pero hasta un 30% de los pacientes tienen metástasis no yodocaptantes y un 20% adicional pueden cumplir criterios de yodorefractariedad
- En pacientes pediátricos, con carcinomas de tiroides en estado avanzado, la tamización de rearrreglos NTRK o RET/PTC debería realizarse de manera temprana

Conclusiones

- En los siguientes pacientes con compromiso yodorefractario, no debería retardarse el inicio de terapias sistémicas:
 - Pacientes con carga de enfermedad importante (lesiones con diámetro mayor a 1.0 - 1.5cm o compromiso extenso)
 - Pacientes con síntomas por la enfermedad metastásica o deterioro en su funcionalidad
 - Tumores en rápida progresión (menor a 12 meses)
- Se recomienda hacer una adecuada evaluación antes del inicio de la terapia para detectar potenciales contraindicaciones o anticipar eventos adversos serios
- El manejo adecuado de los eventos adversos / escalonamiento de dosis evitará la interrupción definitiva no justificada del tratamiento

Agradecimientos



- Unidad de Endocrinología oncológica
- Unidad de Oncología Clínica
- Unidad de Cirugía de Cabeza y cuello
- Grupo de Medicina Nuclear
- Radioterapia oncológica
- Clínica de Tórax
- Radiología y radiología intervencionista
- Patología oncológica

ffierro@cancer.gov.co; ffierrom@hotmail.com

