

Manejo del Cáncer de Tiroides Pobremente Diferenciado y Anaplásico

Dr. Fernando Jerkovich

*Hospital de Clínicas - Universidad Nacional de Buenos Aires.
Especialista en Endocrinología - Argentina*

fernandojerkovich@hotmail.com

Declaración de conflictos de interés

Sin conflictos de interés para esta presentación

Temas a tratar

Diferenciación clínico-patológica del carcinoma pobremente diferenciado y anaplásico

Epidemiología y presentación clínica

Desafíos diagnósticos en el carcinoma anaplásico

Enfoque terapéutico del carcinoma anaplásico

Nuevas terapias: ¿un cambio de paradigma?

Clasificación histopatológica de la OMS de neoplasias tiroideas 2022

El **carcinoma papilar pobremente diferenciado** y el **carcinoma diferenciado de tiroides de alto grado** son raros (1-6,7% de todos los cánceres de tiroides, más frecuentes en Europa y Latinoamérica que en Norteamérica y Japón)

Edad media: 50 años

Masa cervical de rápido crecimiento, generalmente ≥ 4 cm, extensión extratiroidea extensa, invasión vascular.

Metástasis ganglios linfáticos: 30-50%

Histotype	Differentiation (growth pattern)	Grade (mitotic activity, tumor necrosis)	Prognosis
PTC	Good (papillae, follicles)	Low	Excellent
FTC			
OCA			
DHGTC (papillary, follicular, oncocytic)	Poor (solid/trabecular/insular growth)	High	Intermediate
PDTC			
ACA	Absent (undifferentiated growth)		Dismal

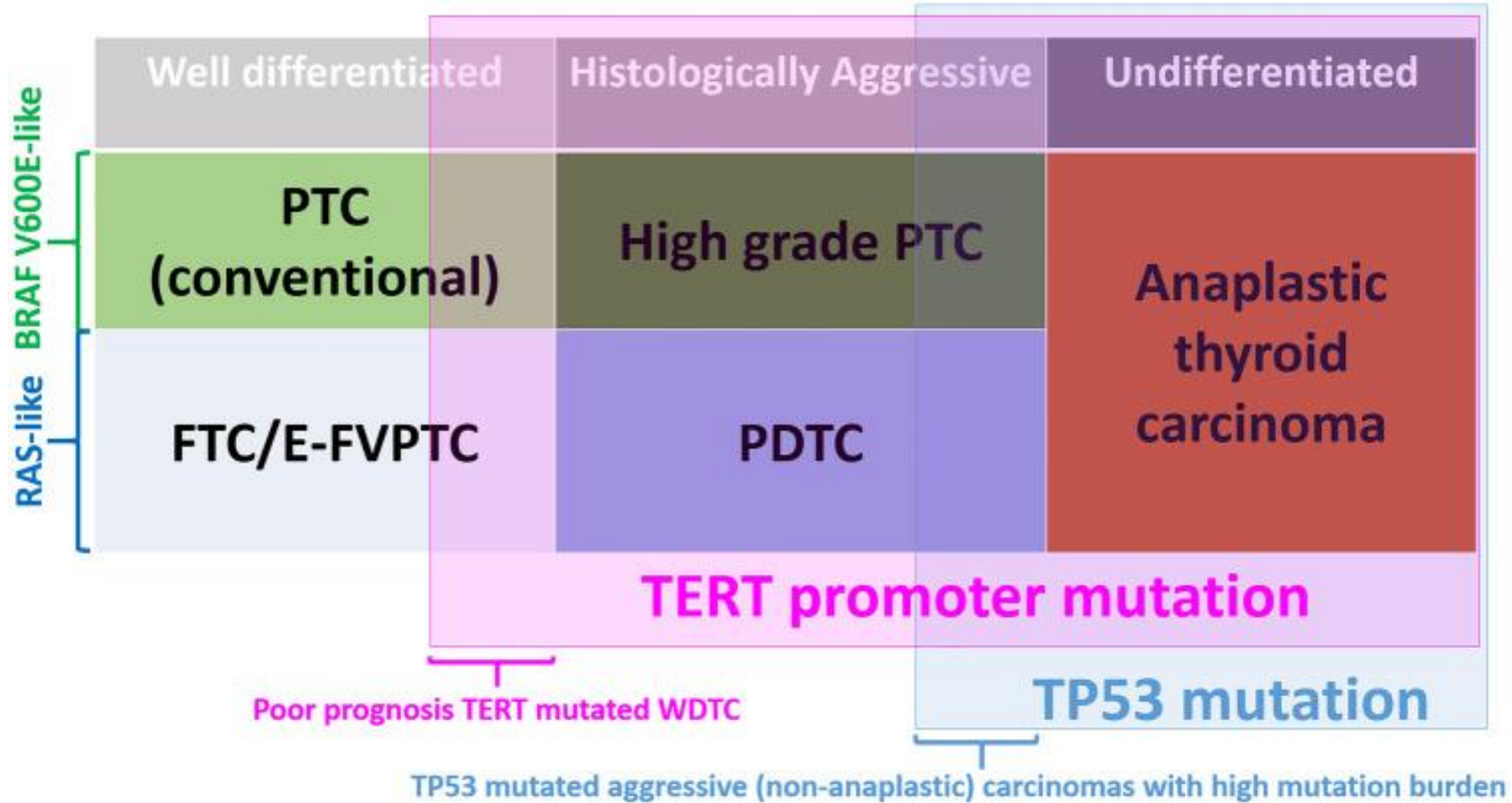
Diferencias entre carcinoma pobremente diferenciado y carcinoma diferenciado de alto grado

	PDTC (Turin criteria)	DHGTC
Growth pattern	Required: solid/trabecular/insular	Papillary, follicular, solid*
Nuclear Cytology	Required: no features of PTC	Any
Other features: tumor necrosis, mitosis and convoluted nuclei	Minimum requirement: one of the following three features: Mitotic count $\geq 3/2 \text{ mm}^2$ Tumor necrosis Convoluted nuclei	Minimum requirement: one of the following two features: Mitotic count $\geq 5/2 \text{ mm}^2$ Tumor necrosis
Anaplastic features	Absent	Absent

PDTC, poorly differentiated thyroid carcinoma; *DHGTC*, differentiated high-grade thyroid carcinoma

*Tumors with solid growth and PTC nuclear features are classified as high-grade differentiated thyroid carcinoma

Caracterización molecular del carcinoma pobremente diferenciado y anaplásico



Caracterización molecular del carcinoma pobremente diferenciado y anaplásico

Differentiated thyroid carcinoma		Poorly differentiated thyroid carcinoma ^b	Anaplastic thyroid carcinoma
Follicular carcinoma ^c	Papillary carcinoma (conventional types)		
<i>RAS</i> (30–50%) ^d	<i>BRAF</i> V600E (40–80%)	<i>RAS</i> (20–50%) ^d	<i>TP53</i> (40–80%)
<i>PAX8/PPARG</i> (10–30%)	<i>RET/PTC</i> (5–20%) ^e	<i>TERT</i> (20–50%) ^f	<i>TERT</i> (30–75%) ^f
<i>TERT</i> (10–35%) ^f	<i>TERT</i> (5–15%) ^f	<i>TP53</i> (10–35%)	<i>RAS</i> (10–50%) ^d
<i>PIK3CA</i> (0–10%)	<i>RAS</i> (0–10%) ^d	<i>BRAF</i> V600E (1–10%) ⁱ	<i>BRAF</i> V600E (10–50%)
<i>PTEN</i> (0–10%)	<i>NTRK</i> rearrangement (0–10%) ^g	<i>PTEN</i> (5–20%)	<i>PIK3CA</i> (5–25%)
Can be genetically unstable		<i>PIK3CA</i> (0–15%)	<i>PTEN</i> (10–15%)

Epidemiología del cáncer anaplásico de tiroides

- Incidencia: 1-2 por millón de habitantes/año
- 1-4% de todos los cánceres de tiroides
- Promedio de edad al diagnóstico: 68-73 años
- Mujer:Hombre 1,4-2,4:1

Estudio en Salta, Argentina de 593 pacientes con cancer de tiroides (1958-2012) pre y post iodación de la sal (ley, 1967)



Table 3 Frequency of UTC in the province of Salta by studied periods in relation to concentration of potassium iodide (KI) in salt, age, gender, size, and histology

	1958–1973 ^a	1985–1998	1999–2012
KI mg/kg salt	40/33.3 ^a	33.3	33.3
UTC/total <i>n</i> of cancers (%)	9/59 (15.2)	10/153 (6.5)	10/381 (2.6)
Mean <i>n</i> of patients per year	0.6	0.7	0.8
Females/males	6/3	6/4	8/2
Mean age (years)	61.5	67.3	64.7
Mean size (cm)	7.0	6.9	5.6
Incidencia	1,4 x millón de habitantes/año		0,4 x millón de habitantes/año

Epidemiología del cáncer anaplásico de tiroides

Table 5 Percentage of UTC in endemic goiter areas before and/or after iodine prophylaxis

		Before	After
Africa [23, 24]	Nigeria	2.8	
	Libya	5	
	South Africa	7-13	
	Zimbabwe	14	
	Sudan	21.4	
Algeria [10]	Northern endemic area	14.0	
Argentina [25]	Salta (present study)	15.2	2.6
	Mendoza	13.3	
Australia [26]	Tasmania	10.0 ^a	
Austria [9, 27]	Tyrol	28.4	4.9
	Carinthia		2.0
Colombia [28]	Cali	23.9	
Ecuador [29]	Quito	26.6	
Finland [30]		24.3 ^c	
Germany [31, 32]	Lower Franconia	11.3	7.3
	Multicenter study		3.6
India [33]	New Delhi ^b	15.1	
Iran [34]			4.3
Italy [35, 36]	Northeastern Sicily	18.5	
	Central regions	2.8	

Hospital del Seguro Social de Quito, Ecuador (1982-1998):
30 pacientes consecutivos con cancer anaplásico de tiroides:
1,9 pacientes/año

Fierro-Benitez R. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1973 Oct;179:86-7.

Pacheco-Ojeda LA, Martínez AL, Alvarez M. *Int Surg*. 2001 Apr-Jun;86(2):117-21

Presentación clínica

Masa cervical de rápido crecimiento

En un bocio previo (80%) y con CDT concomitante (20-60%)

Disnea, disfagia, ronquera y tos

Metástasis ganglionares (50%) y a distancia (15-50%)

Evaluación

- Ecografía de cuello
- **TC** ó **RM**
- **PET/TC con 18FDG** (si está disponible y no demora el tratamiento)
- Laringoscopia (evaluar motilidad de CV y/o compromiso endoluminal)
- RM / TC cerebral
- Laboratorio (función tiroidea, calcemia, evaluación para tratamiento sistémico)



Diagnóstico histopatológico

Diagnóstico diferencial e importancia de la IHQ

- Punción con aguja gruesa

“Tumor altamente agresivo que consiste en células indiferenciadas que exhiben ciertas características morfológicas e inmunohistoquímicas de origen epitelial”

Patrones clásicos:

Células fusiformes

Células gigantes

Células epidermoides y escamosas

- Estudio de mutación *BRAF* por IHQ
- RT-PCR
- NGS (si está disponible): *BRAF*, *TSC1*, *TSC2*, *ALK*, *NTRK*, *RET*

IHC marker	DTC	PDTC	ATC	MTC	SCC	Lymphoma
Pan-cytokeratins	+++	+++	+++/-	+++	+++	-
Thyroglobulin	+++	+/-	-	-	-	-
Thyroid-transcription factor 1	+++	+/-	-/+	+/-	-	-
<i>BRAF</i> ^{V600E}	+/-	-/+	-/+	-	-	-
PAX8	+++	+++	+/-	+/-	-	+/-*
Ki-67 [¶]	<5%	5 to 30%	>30%	<20%	>30%	Variable
Chromogranin	-	-	-	+++	-	-
Calcitonin	-	-	-	+++/-	-	-
Carcinoembryonic antigen	-	-	-	+++	-	-
p53	-(rare +)	-/+	+/-	-	+/-	+/-
CD45, other lymphoid markers	-	-	-	-	-	+++

Estadificación del carcinoma anaplásico de tiroides (TNM 8va edición)

10%

IV A

Tumor limitado a la tiroides

T1-T3a N0 M0

T1: tumor $\leq$ 2 cm

T2: tumor >2 cm pero $\leq$ 4 cm

T3a: tumor > 4 cm

35%

IV B

Tumor localmente avanzado

T1-T3a N1 M0

T3b-T4b cualquier N M0

T3b: Extensión extratiroidea grosera a músculo estriado (esterno-hioideo, esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo) T4a: Extensión extratiroidea grosera a tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, NRL

T4b: Extensión extratiroidea grosera a fascia prevertebral o grandes vasos

N1a: Metástasis nivel VI o VII

N1b: Metástasis nivel I, II, III, IV o V

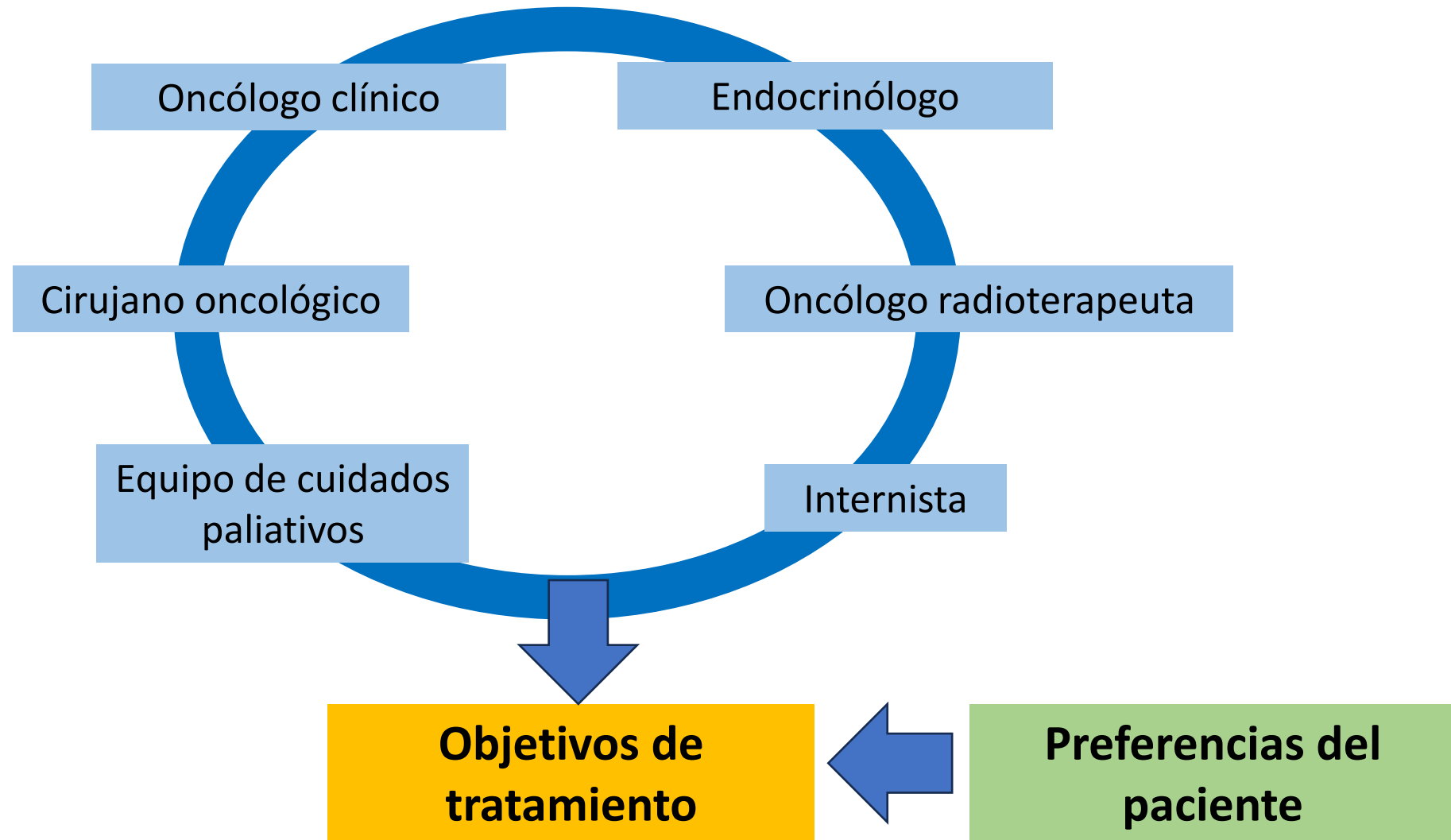
55%

IV C

Metástasis a distancia

Cualquier T Cualquier N M1

Equipo multidisciplinario: definir objetivos de tratamiento

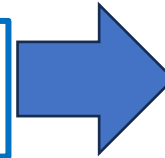


Cirugía en cancer anaplásico de tiroides

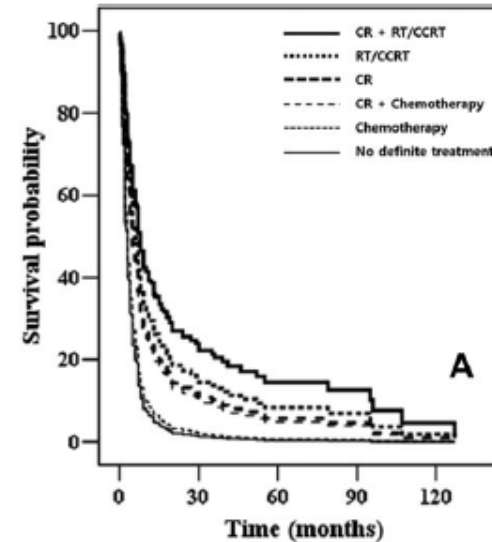
¿Puede realizarse una resección satisfactoria (R0/R1)?
¿La cirugía va a generar una morbilidad importante para mi paciente?

Terapia multimodal
(cirugía + quimioterapia +/- radioterapia)

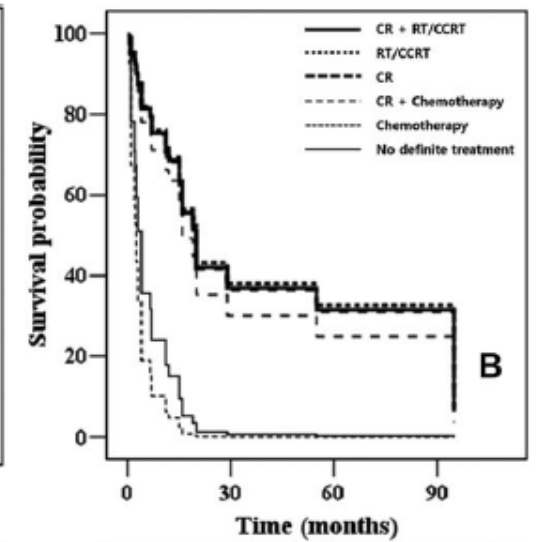
Estudio multicéntrico Corea. 329 con CAT (2000-2012)
Impacto del tratamiento de acuerdo al estadio



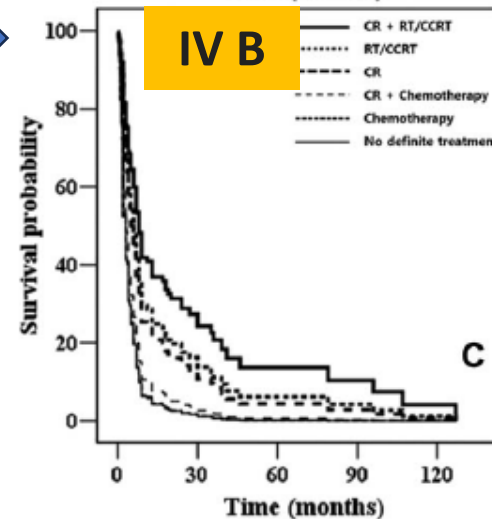
Todos los pacientes



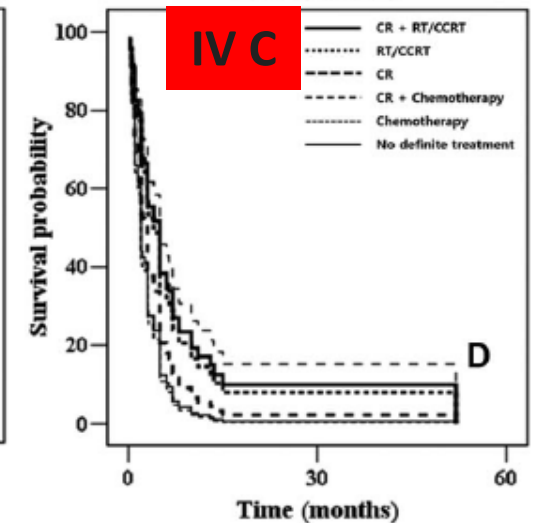
IV A



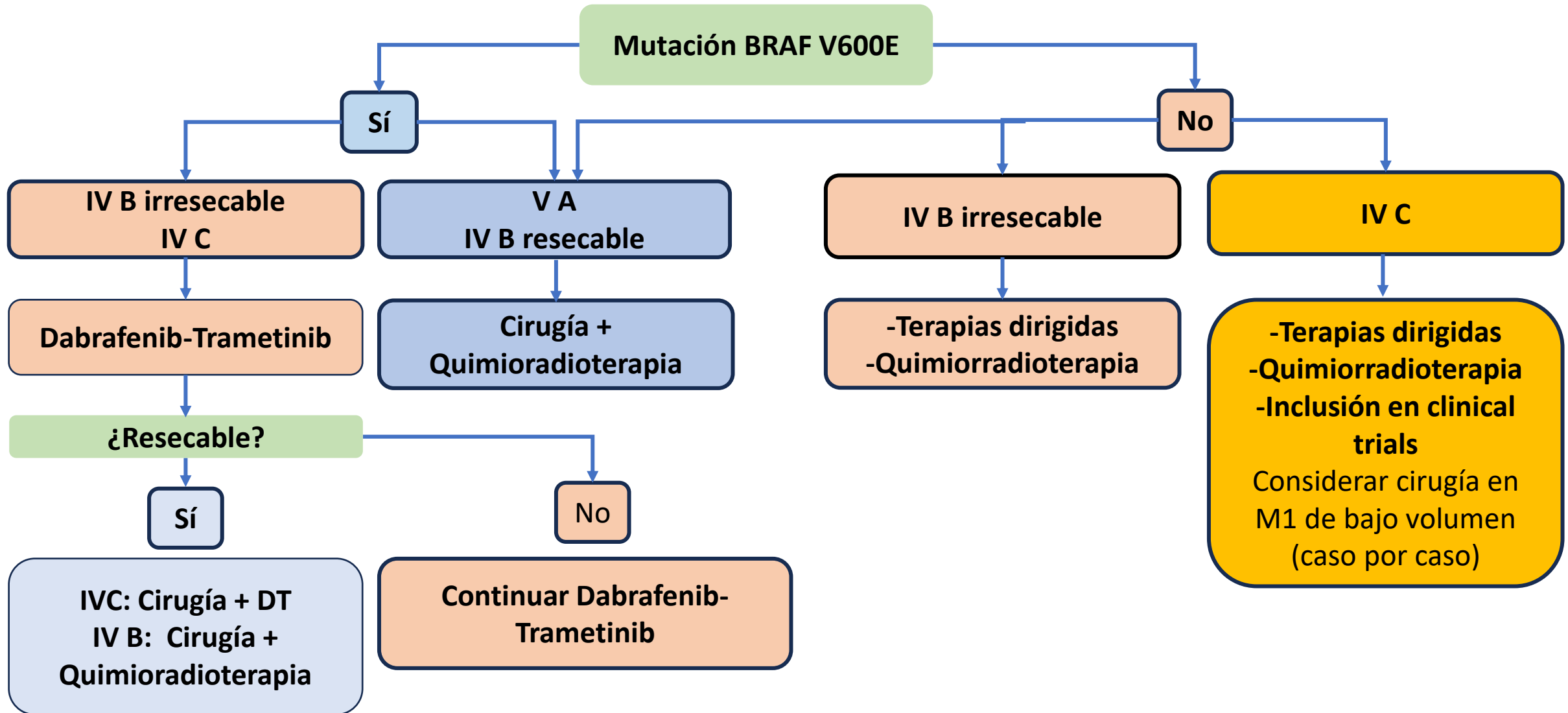
IV B



IV C



Algoritmo de tratamiento



Esquemas de quimioterapia en cáncer anaplásico de tiroides

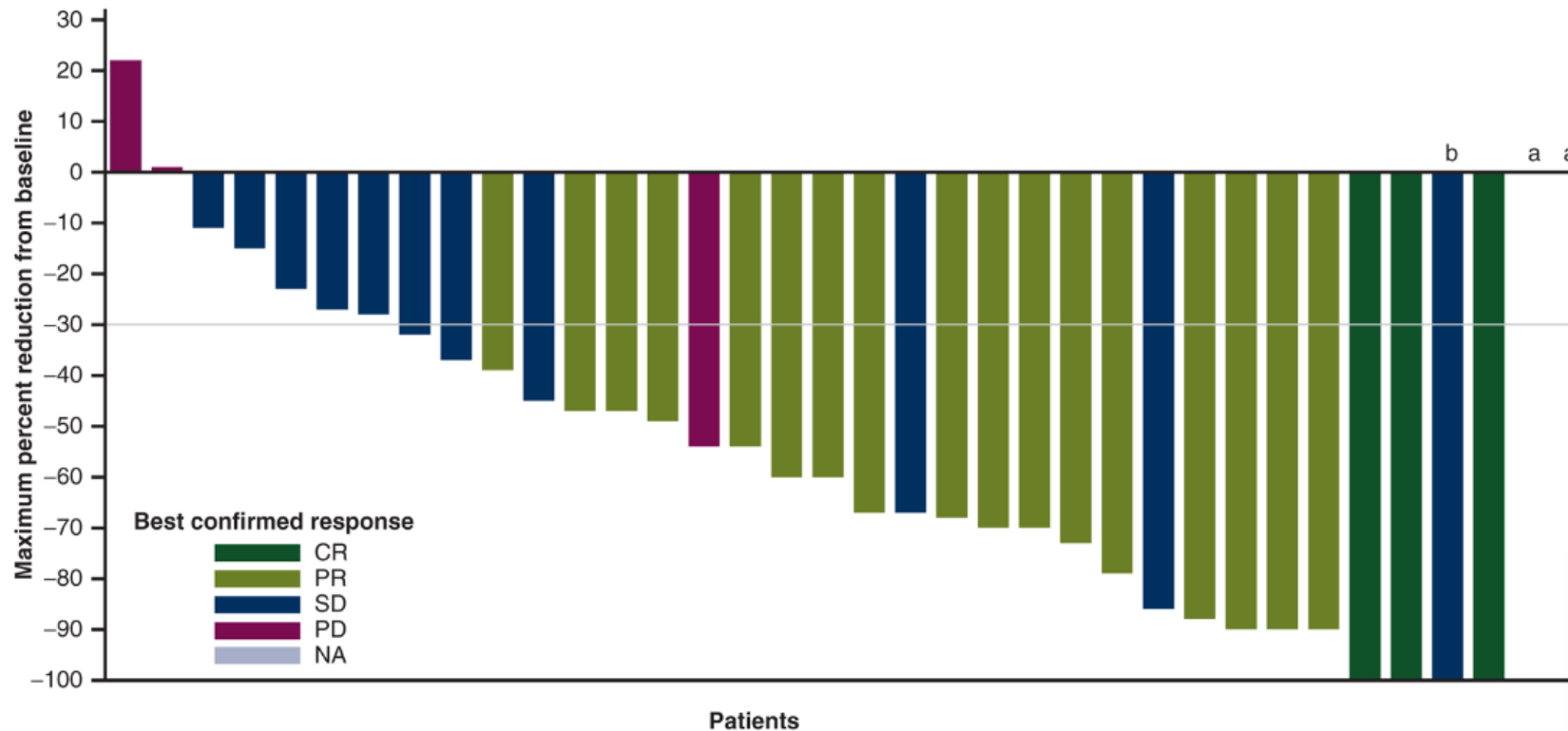
Adjuvant therapy	
Paclitaxel	30-60 mg/m ² IV weekly
Docetaxel	20 mg/m ² IV weekly
Paclitaxel/carboplatin	Paclitaxel 50 mg/m ² IV weekly/ carboplatin area under the curve (AUC) 2 IV
Docetaxel/doxorubicin	Docetaxel 20 mg/m ² IV weekly/doxorubicin 20 mg/m ² IV weekly
Systemic therapy	
Paclitaxel	60–90 mg/m ² IV weekly or 135–200 mg/m ² every 3-4 weeks
Doxorubicin	20 mg/m ² IV weekly or 60-75 mg/m ² every 3 weeks
Paclitaxel/carboplatin	Paclitaxel 60–100 mg/m ² IV, carboplatin AUC 2 IV weekly ^[L] or Paclitaxel 135–175 mg/m ² IV, carboplatin AUC 5–6 IV every 3-4 weeks
Paclitaxel/doxorubicin	Docetaxel 20 mg/m ² IV, doxorubicin 20 mg/m ² IV weekly or Docetaxel 60 mg/m ² IV, doxorubicin 60 mg/m ² IV (with G-CSF) every 3-4 weeks
Doxorubicin/cisplatin	Doxorubicin 60 mg/m ² IV, cisplatin 40 mg/m ² IV every 3 weeks

Dabrafenib y Trametinib en cancer anaplásico con mutación BRAFV600E

Datos actualizados (2022) de la cohorte de pacientes con CAT del estudio ROAR (fase II, estudio “en canasta” que evalúa eficacia de dabrafenib-trametinib en tumores sólidos)

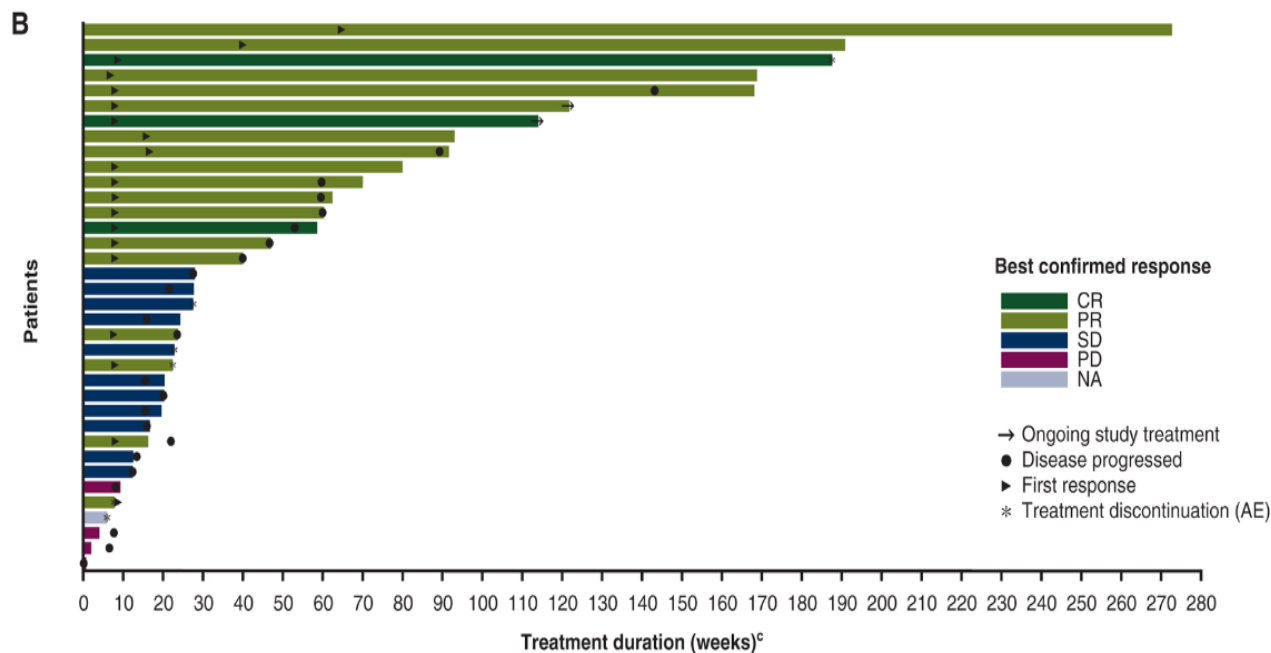
N= 36 CAT no resecable o metastásico. Dabrafenib 150 mg cada 12 hs + Trametinib 2 mg/día

Resultados: Respuesta completa 3 (8%), Respuesta parcial 17 (47%) (RO:55%), Estabilidad 11% (31%)

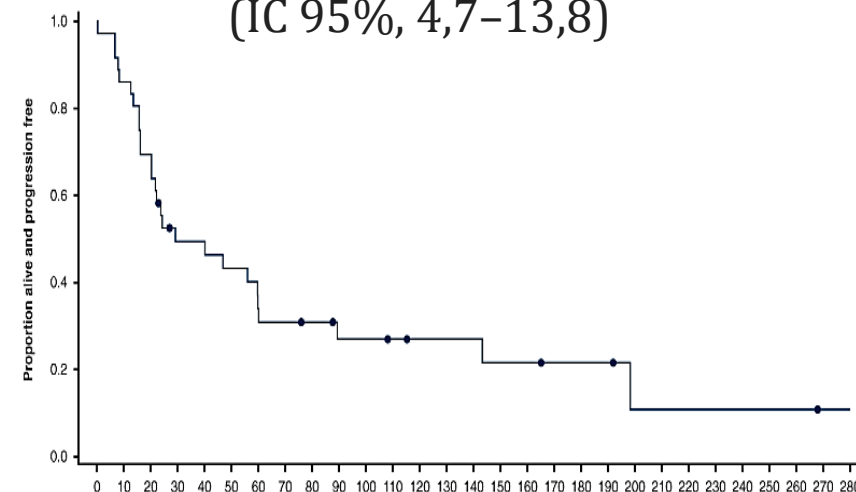


Dabrafenib y Trametinib en cancer anaplásico con mutación BRAFV600E

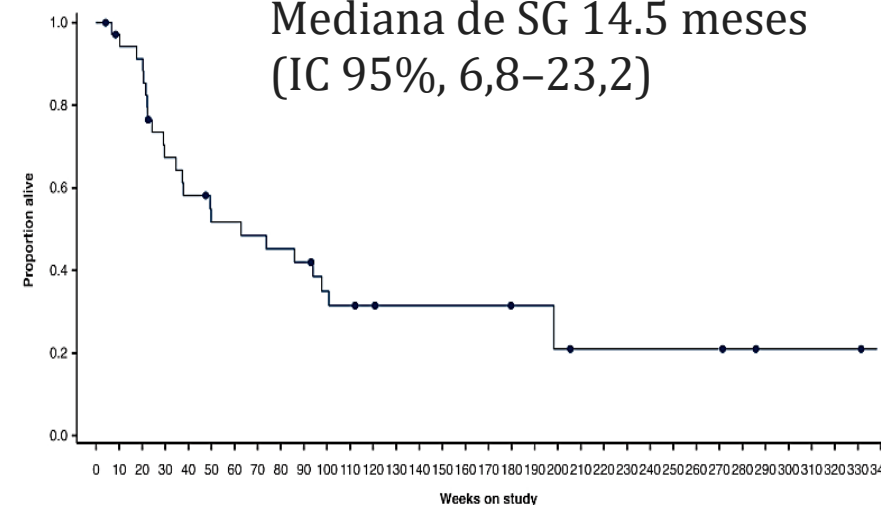
Mediana de duración de la respuesta objetiva 14,4 meses
(IC 95%, 7,4–43,6)



Mediana de SLP 6,7 meses
(IC 95%, 4,7–13,8)



Mediana de SG 14.5 meses
(IC 95%, 6,8–23,2)



Dabrafenib y Trametinib en cancer anaplásico con mutación BRAFV600E

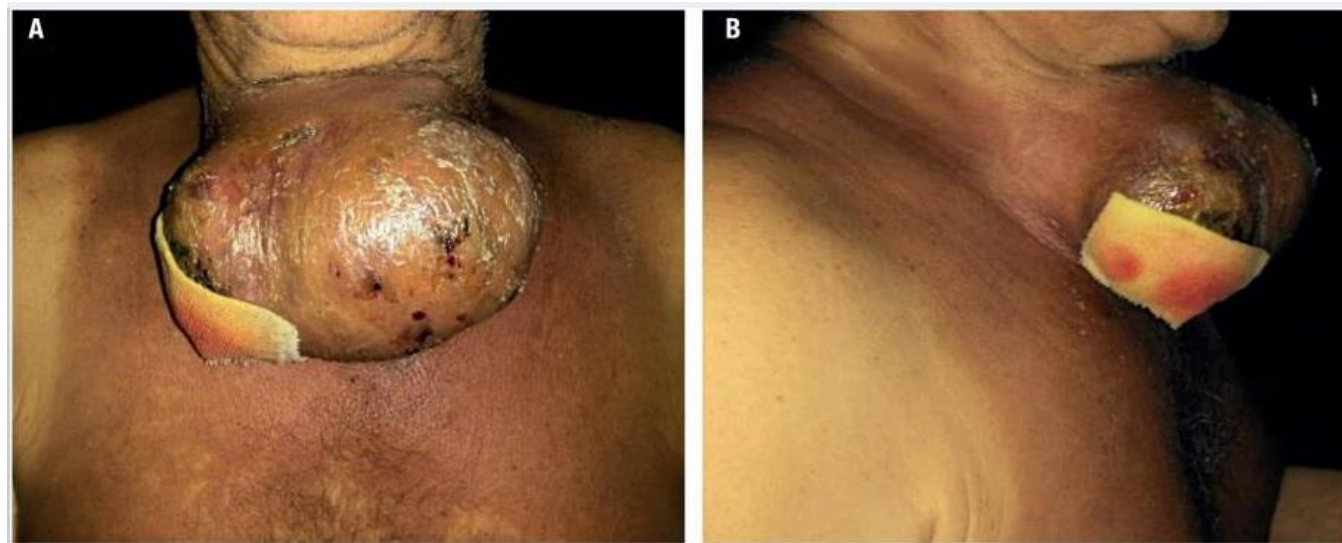
AEs, n (%) ^a	Any Grade	Grade 3/4
Any	36 (100)	21 (58)
Pyrexia	17 (47)	0 (0)
Anemia	13 (36)	7 (19)
Decreased appetite	12 (33)	1 (3)
Fatigue	12 (33)	3 (8)
Nausea	12 (33)	0 (0)
Rash	10 (28)	0 (0)
Dyspnea	9 (25)	1 (3)
Pneumonia	9 (25)	7 (19)
Chills	8 (22)	0 (0)
Constipation	8 (22)	0 (0)
Dizziness	8 (22)	1 (3)
Hyponatremia	8 (22)	6 (17)
Diarrhea	7 (19)	1 (3)
Headache	7 (19)	0 (0)
Hypoalbuminemia	7 (19)	2 (6)
Blood AP increased	6 (17)	2 (6)
Dysphagia	6 (17)	0 (0)
Hypotension	6 (17)	2 (6)
Vomiting	6 (17)	0 (0)

Category, n (%)	Values
Any AE	36 (100)
Treatment related	27 (75)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	6 (17)
AEs leading to dose reduction	17 (47)
AEs leading to dose interruption	18 (50)
Serious AEs	20 (56)
Treatment related	7 (19)
Fatal	3 (8)
Treatment related	0 (0)

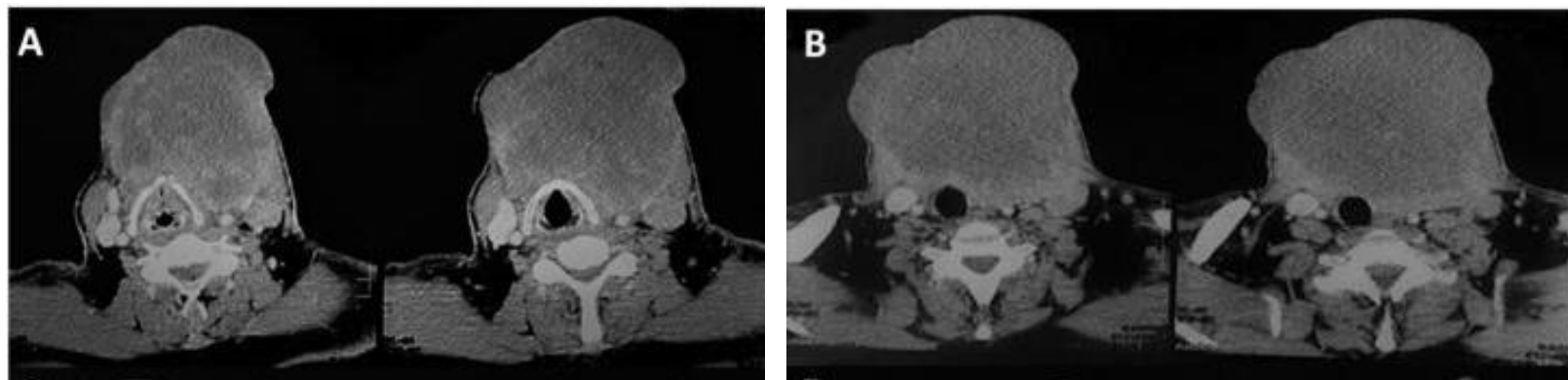
Experiencia Argentina con el uso de Dabrafenib y Trametinib en cancer anaplásico

Hombre de 62 años. Antecedente de CPT localmente avanzado de 5 años de evolución.

3/2020 Consulta por masa cervical de rápido crecimiento y disfagia a sólidos (2 meses).



TC: lesión irresecable de 13 × 12 cm (APxT) con compromiso de tráquea, esófago, carótida, vena yugular y extensión endotorácica (medía 6,2 × 4,2 cm en una TC 2 meses previa)



Experiencia Argentina con el uso de Dabrafenib y Trametinib en cancer anaplásico

PAAF: células neoplásicas con marcado pleomorfismo nuclear, macrocariosis, nucleolos multinucleados, modeado citoplasma en un fondo de linfocitos y neutrófilos.

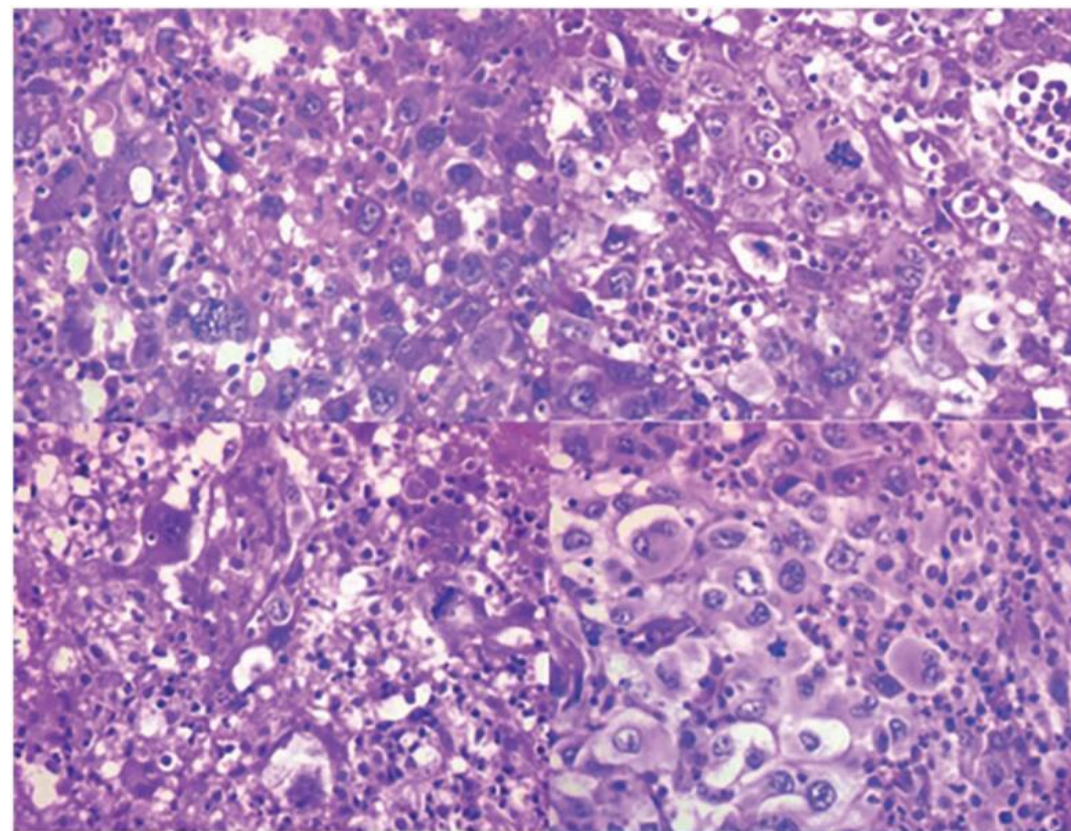
Biopsia escisional: tumor indiferenciado con células pleomórficas en patron difuso, núcleos bizzaros y multinucleares. Mitosis frecuentes. Extensas áreas de necrosis, hemorragia y supuración.

Diagnóstico: Carcinoma anaplásico de tiroides

Mutación en tejido (NGS): BRAF V600E positivo

Enfermedad no resecable.

Lenvatinib 10 mg/día (terapia “puente”, off-label)
10 días posteriores, suspension por sangrado, ulceración y fiebre



6/2020. Inicia **Dabrafenib + Trametinib**

A las 48 hs, mejoría del dolor (suspende opioides)

A las 72 hs, necrosis tumoral

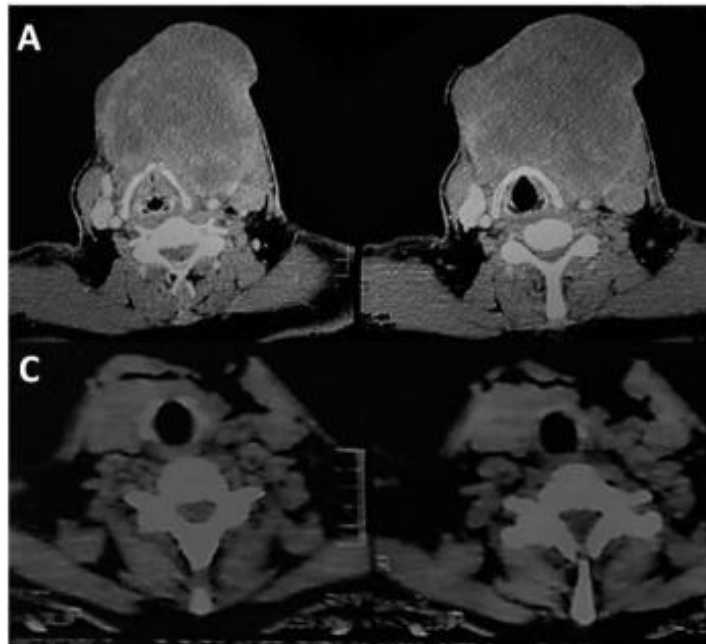
1 semana, reducción del 50%. Sin disfagia.

Al mes, TC: **reducción del 90% de la masa cervical**. Sin metastasis a distancia.

Efectos adversos:

Hiperglucemia (glucemia 235 mg/dl para previa de 110-124 110 to 124 mg/dL), comenzó metformina; astenia grado 2; constipación; fiebre

A los 5 meses, cuadro depresivo. **Fallece por causa no relacionada.**



Experiencia Argentina con el uso de Dabrafenib y Trametinib en Cáncer Anaplásico

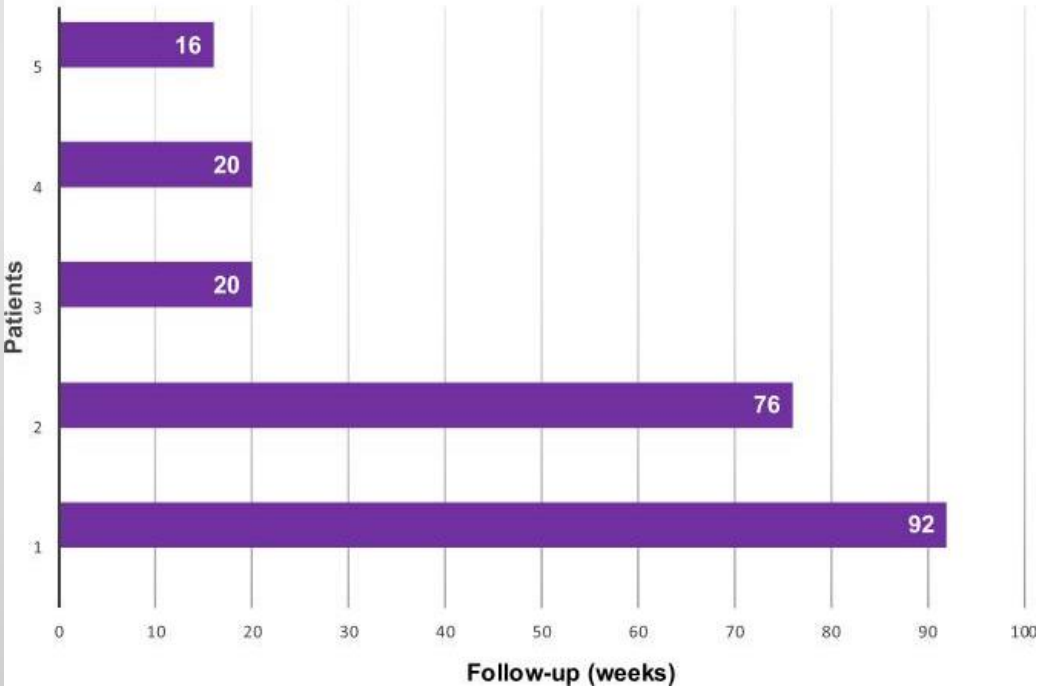
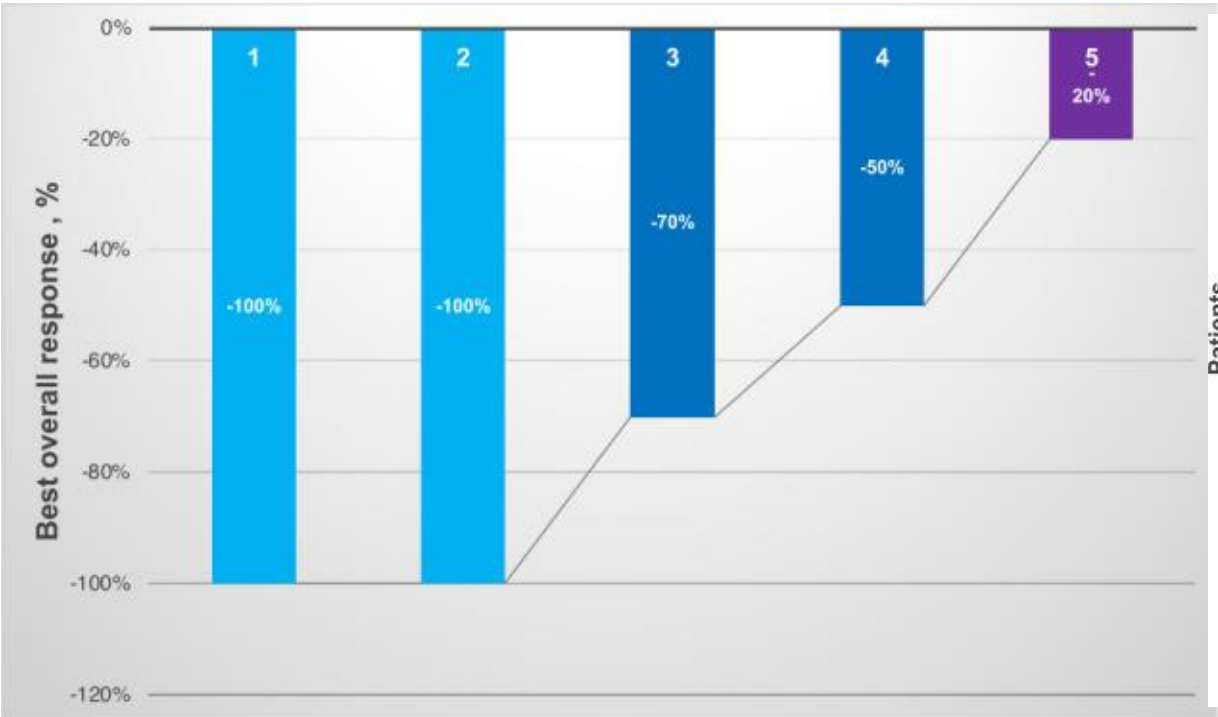
5 pacientes de 4 hospitales. Mediana de edad 70 años. 60% hombres.

Mejores respuestas:

Rta completa 40%; Rta parcial 20%, Estabilidad 20%

Mediana de duración de la respuesta objetiva:

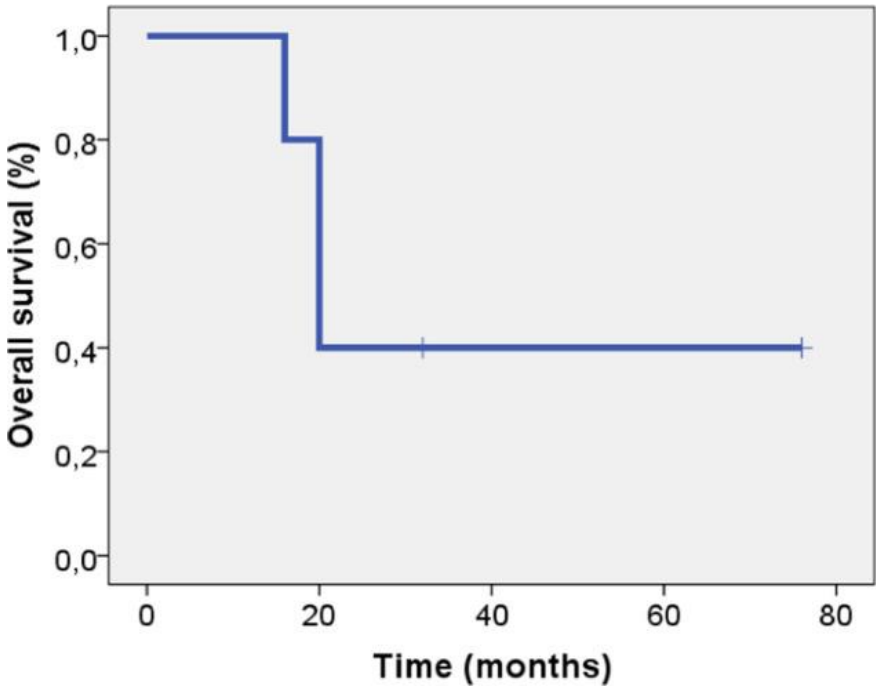
20 semanas (IC 95% 15.7–24.3)



Bueno F, et al. Endocrine. 2023 Apr;80(1):134-141.

Experiencia Argentina con el uso de Dabrafenib y Trametinib en Cáncer Anaplásico

Mortalidad global: **60% a las 20 semanas**
(2 pacientes, causa no relacionada)

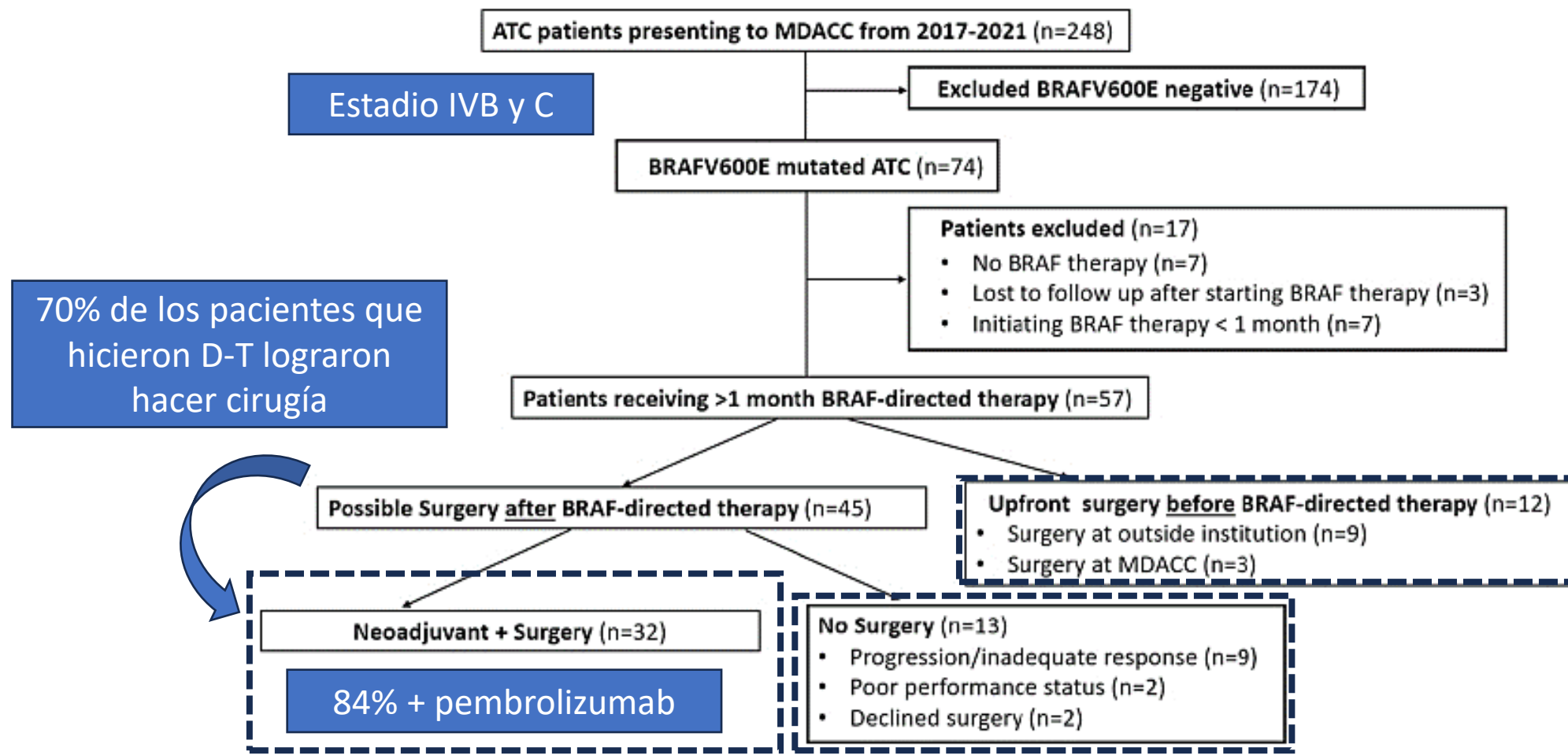


Efectos adversos

	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Any adverse events	5 (100)	
Hyporexia/Anorexia	4 (80)	
Nauseas	3 (60)	
Fatigue	2 (40)	
Hepatotoxicity	2 (40)	
Weight loss	2 (40)	
Upper gastrointestinal bleeding	1 (20)	1 (20)
Subclavian vein thrombosis	1 (20)	1 (20)
Hyperglycemia	1 (20)	
Pyrexia	1 (20)	
Diarrhea	1 (20)	
Depressive syndrome	1 (20)	
Hypotension	1 (20)	

n=2 pacientes (40%) interrupción transitoria

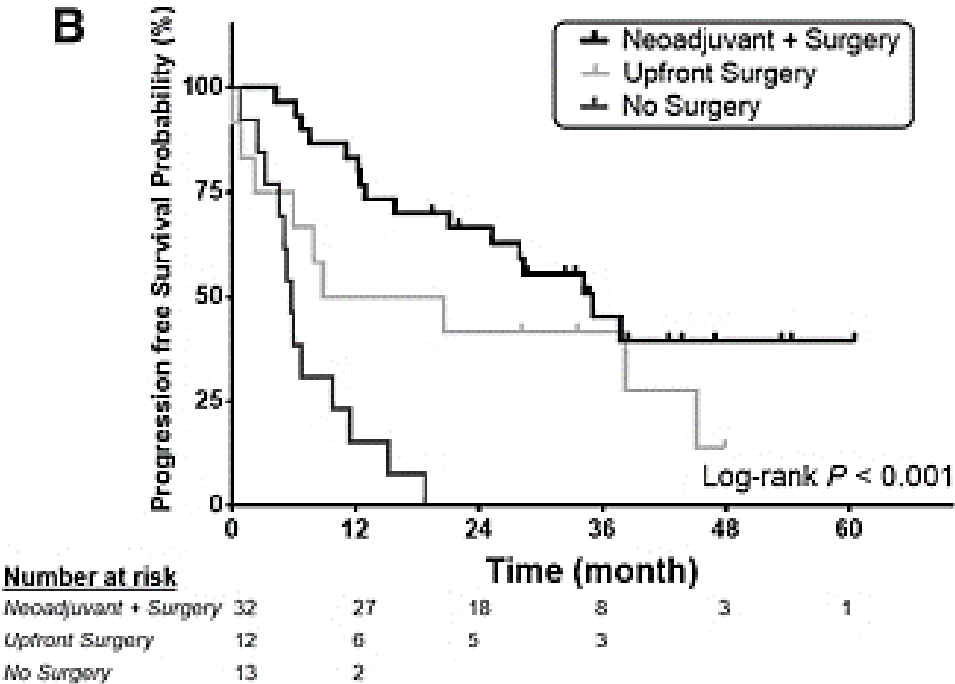
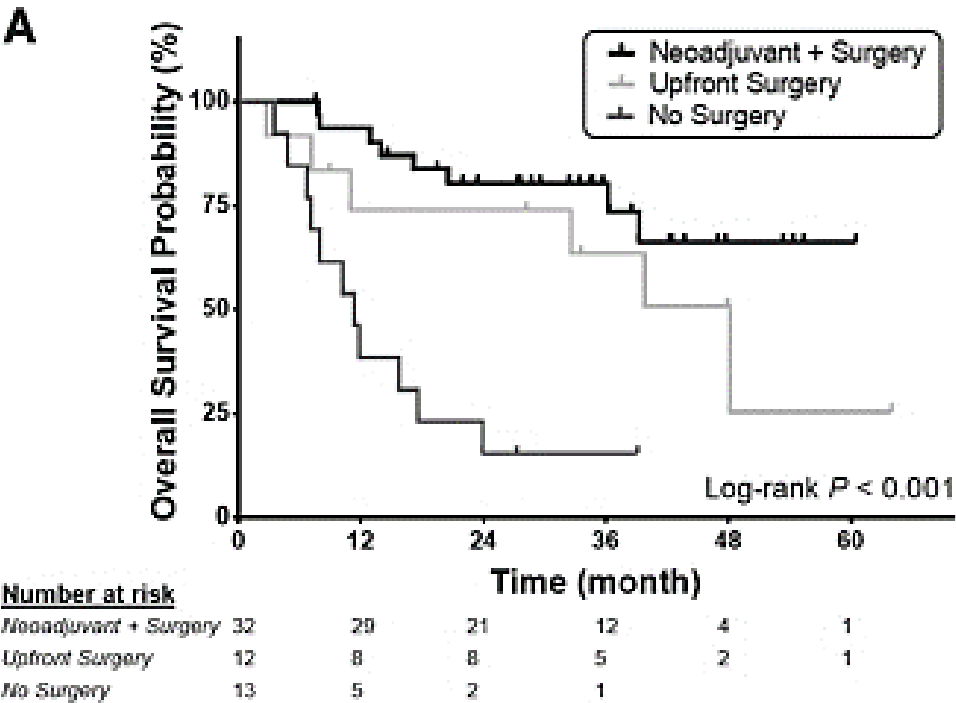
Experiencia del MD Anderson con el uso de Neoadyuvancia en Cáncer Anaplásico



Experiencia del MD Anderson con el uso de Neoadyuvancia en Cáncer Anaplásico

SG-24 meses
Neoadyuvancia: 80%
Cirugía: 74%
No cirugía: 15%

SLP-24 meses
Neoadyuvancia: 62%
Cirugía: 41%
No cirugía: 0%



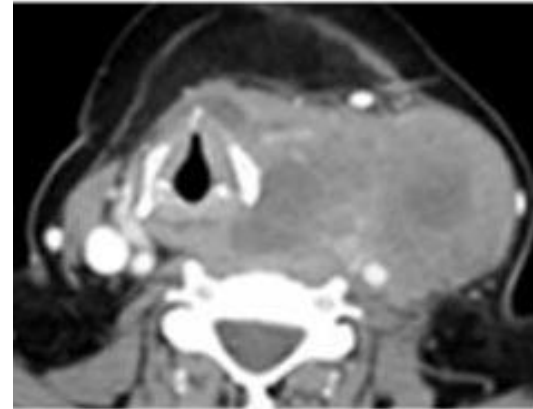
Neoadyuvancia con Dabrafenib y Trametinib en Cáncer Anaplásico

Mujer de 62 años con masa cervical de rápido crecimiento

TC: masa irresecable 12x10x8 cm. Nódulos pulmonares bilaterales.

Biopsia: Cáncer anaplásico de tiroides

BRAFV600E positiva



Lenvatinib 10mg/día por 20 días (terapia puente, off-label)

Dabrafenib 150mg cada 12hs + Trametinib 2 mg/día

Luego de 13 Semanas de tratamiento, se realiza tiroidectomía total con vaciamiento central del cuello (resección R1)

Radioterapia externa al mes de la cirugía

Se reinicia tratamiento: respuesta completa (3 meses)

Fallece por abandono de tratamiento (6 meses)



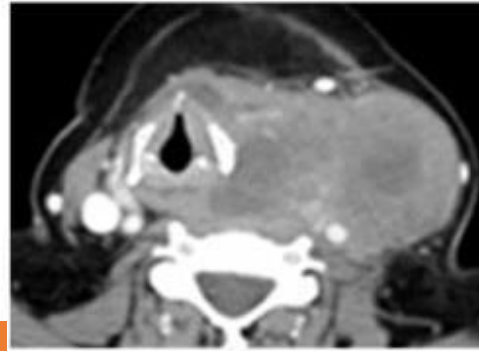
Neoadyuvancia con Dabrafenib y Trametinib en Cáncer Anaplásico



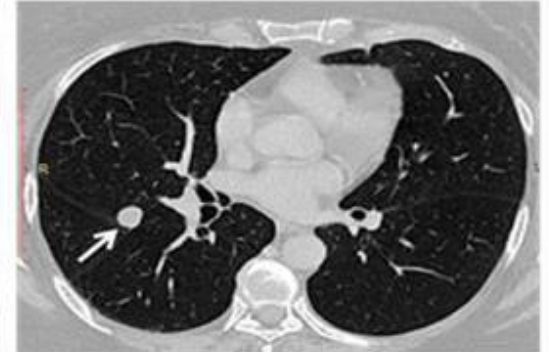
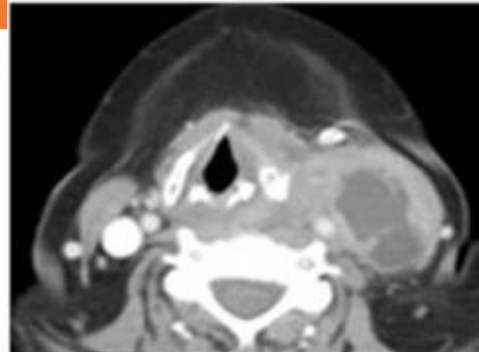
4 semanas



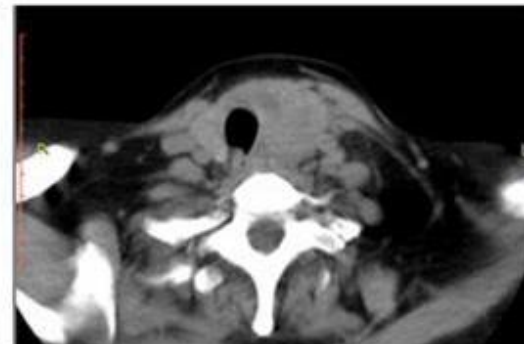
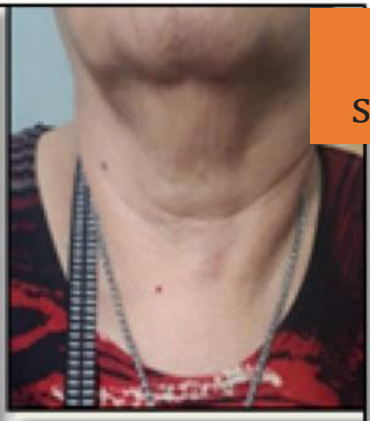
C



D



12
semanas



Terapias dirigidas en cáncer anaplásico de tiroides

Frecuencia de la mutación en cáncer anaplásico de tiroides	Terpia dirigida	Dosis
20-50%	Inhibidores de BRAF y MEK	Dabrafenib 150 mg 2 veces/día + Trametinib 2 mg / día
<2-3%	Inhibidores del RET	Selpercatinib 160 mg 2 veces/día (120 mg 2 veces/día en pacientes con < 50 kg de peso) Praseltinib 400 mg /día
	Inhibidores NTRK	Larotrectinib 100 mg 2 veces/día Entrectinib 600 mg / día
	Inhibidores ALK	Crizotinib 250 mg 2 veces/día Larotrectinib 100 mg 2 veces/día

Inmunoterapia en Cáncer Anaplásico de Tiroides

Rol de la inmunoterapia en CAT: principalmente en pacientes sin mutación *BRAF*, debido a la alta expresión de PD-1/PD-L1 en estos tumores

Estudios que evalúan bloqueo con anti-PD1 / anti-PDL1

Study	Immune check-point inhibitor	Patients Included (n)	Previous Systemic Treatment (%)	ORR (%)	Median PFS (Months)	Median OS (Months)	One-Year Survival Rate (%)
Capdevila (2020)	Spartalizumab	42	40	19	1.7	5.9	40%
Lorch (2020)	Ipilimumab + nivolumab	10	NA	30	NA	NA	NA
Hatashima (2022)	Pembrolizumab	13	23	16	1.9	4.4	38
Dierks (2022)	Pembrolizumab + lenvatinib	27	NA	51,9	9.5	10.25	25,9% (2 years)

ORR: overall response rate. PFS: progression free survival. OS: overall survival.

Pembrolizumab adicional al inhibidor de tirosina quinasa como terapia de rescate

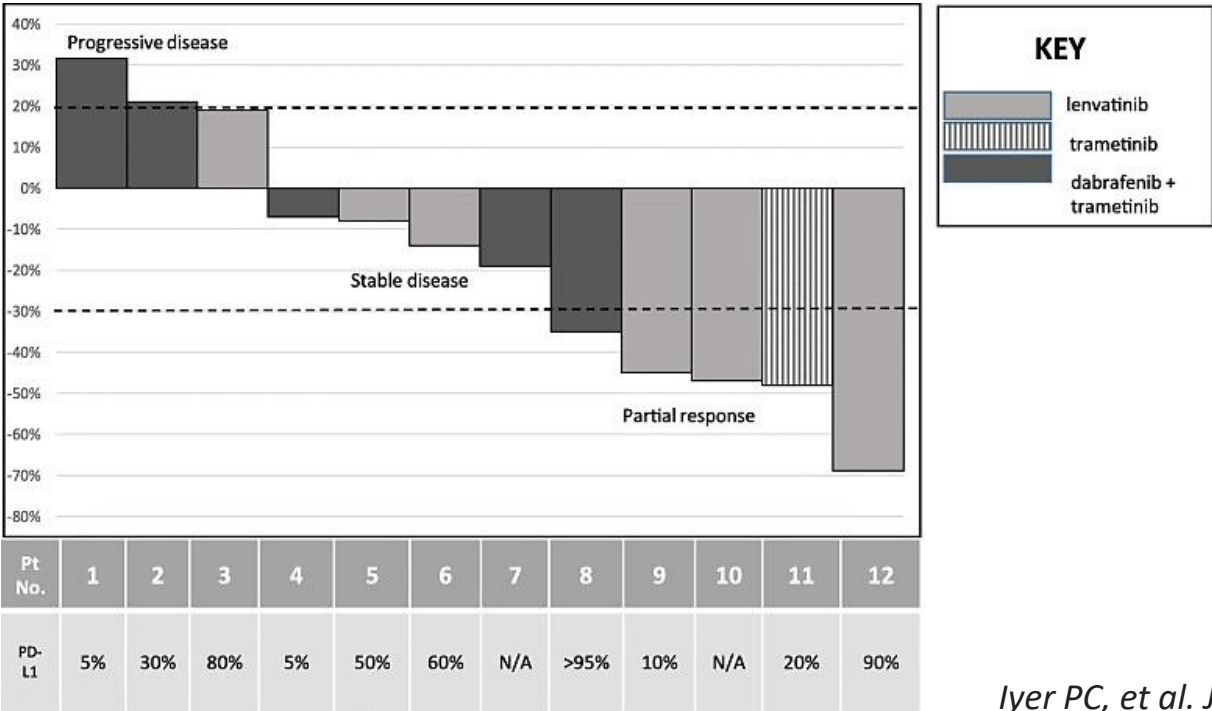
12 pacientes con CAT que progresaron bajo ITK, a los que se les agregó pembrolizumab (anti-PD1) (MD Anderson, 8/2016-8/2017).

Desde el agregado de pembrolizumab:

Mejores respuestas: **Respuesta parcial 42%**, estabilidad 33%, progression 25%.

Mediana de sobrevida global 7 meses y mediana de SLP 3 meses

Desde el inicio del ITK, la **mediana de sobrevida global 10 meses**.



Experiencia de Dabrafenib-Trametinib en el Hospital de Clínicas, Buenos Aires

	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>	<i>Paciente 3</i>	<i>Paciente 4</i>	<i>Paciente 5</i>
Género	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
Edad (años)	62	62	79	65	77
<i>BRAFV600E</i>	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Dabrafenib-trametinib	Sí	Neoadyuvante	Sí	Sí	Sí
Mejor respuesta	Completa	Completa	Parcial	Estabilidad	Parcial
Efectos adversos	Hiporexia Fiebre Sme depresivo Hiperglucemia	Hemorragia digestiva alta ↑Transaminas as	Hiporexia Astenia Náuseas/Vó mitos ↑Transamin asas	Astenia Anorexia	Astenia Anorexia
Sobrevida global	5 meses	6 meses	8 meses	4 meses	3 meses
Causa de fallecimiento	Sme depresivo	Progresión (abandono de tratamiento)	Progresión		

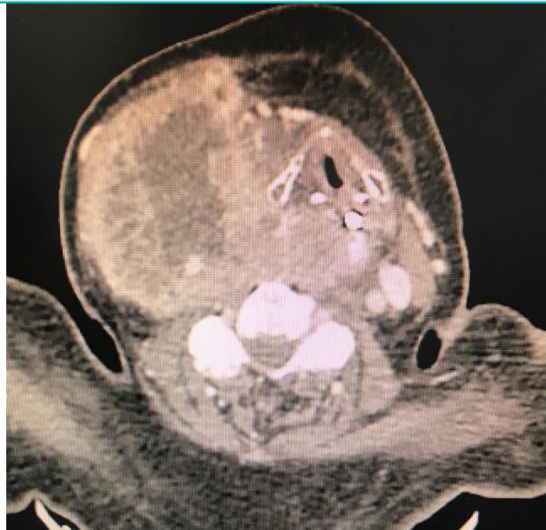
SG de 6.0 meses (95% IC: 4.4-7.6)

Paciente de 77 años con carcinoma anaplásico: respuesta a dabrafenib-trametinib

Inicio



100 x 80 x 90 mm



2 semanas



72 x 54 x 74 mm



1 mes y medio



54 x 42 x 66 mm





Advances in the management of anaplastic thyroid carcinoma: transforming a life-threatening condition into a potentially treatable disease

Inés Califano¹ · Anabella Smulever² · Fernando Jerkovich³ · Fabian Pitoia³

Accepted: 23 August 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023

Mensajes finales

El carcinoma anaplásico y pobremente diferenciado de tiroides son entidades raras pero conllevan una alta agresividad y están asociadas a un muy mal pronóstico

Su manejo requiere un equipo multidisciplinario que actúe en forma rápida en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas

En los últimos años, de la mano de un mayor conocimiento del perfil molecular, se ha logrado aumentos en la sobrevida global gracias a terapias dirigidas en tumores con mutación de BRAF V600E

No obstante, la accesibilidad a los estudios moleculares y a las nuevas drogas es una limitante en Latinoamérica

Agradecimientos

Fabián Pitoia
Mónica Sala
Erika Abelleira
Fernanda Bueno
Leidy Guerrero
Mirna Peñaloza
Anabella Smulever
María del Cisne Ochoa
Soledad Capalbo

