

Cáncer de Tiroides Refractario al Radioyodo

Dr. Fernando Jerkovich

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

fernandojerkovich@hotmail.com

Conflictos de interés

- Ninguno para esta presentación

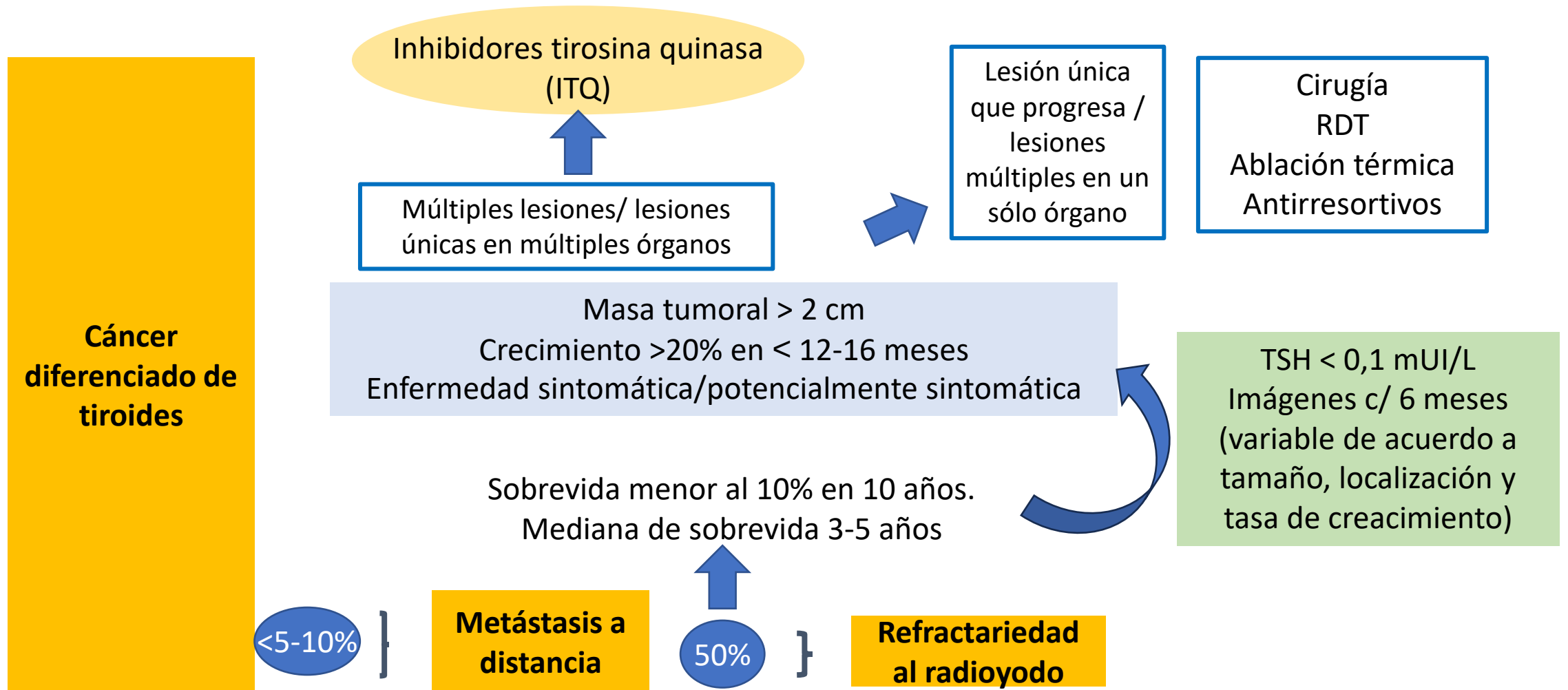
Temas a tratar

- Definición de cáncer de tiroides refractario al radioyodo y seguimiento
- Inhibidores multiquinasas disponibles para el tratamiento del cáncer de tiroides radiorrefractario
- Estudios moleculares en pacientes con cáncer de tiroides avanzado: la realidad Latinoamericana
- Terapias dirigidas: un cambio de paradigma
- Experiencia con el uso de terapia sistémica en el Hospital de Clínicas, Buenos Aires

Temas a tratar

- Definición de cáncer de tiroides refractario al radioyodo y seguimiento
- Inhibidores multiquinasas disponibles para el tratamiento del cáncer de tiroides radiorrefractario
- Estudios moleculares en pacientes con cáncer de tiroides avanzado: la realidad Latinoamericana
- Terapias dirigidas: un cambio de paradigma
- Experiencia con el uso de terapia sistémica en el Hospital de Clínicas, Buenos Aires

Manejo del cáncer de tiroides refractario al radioyodo



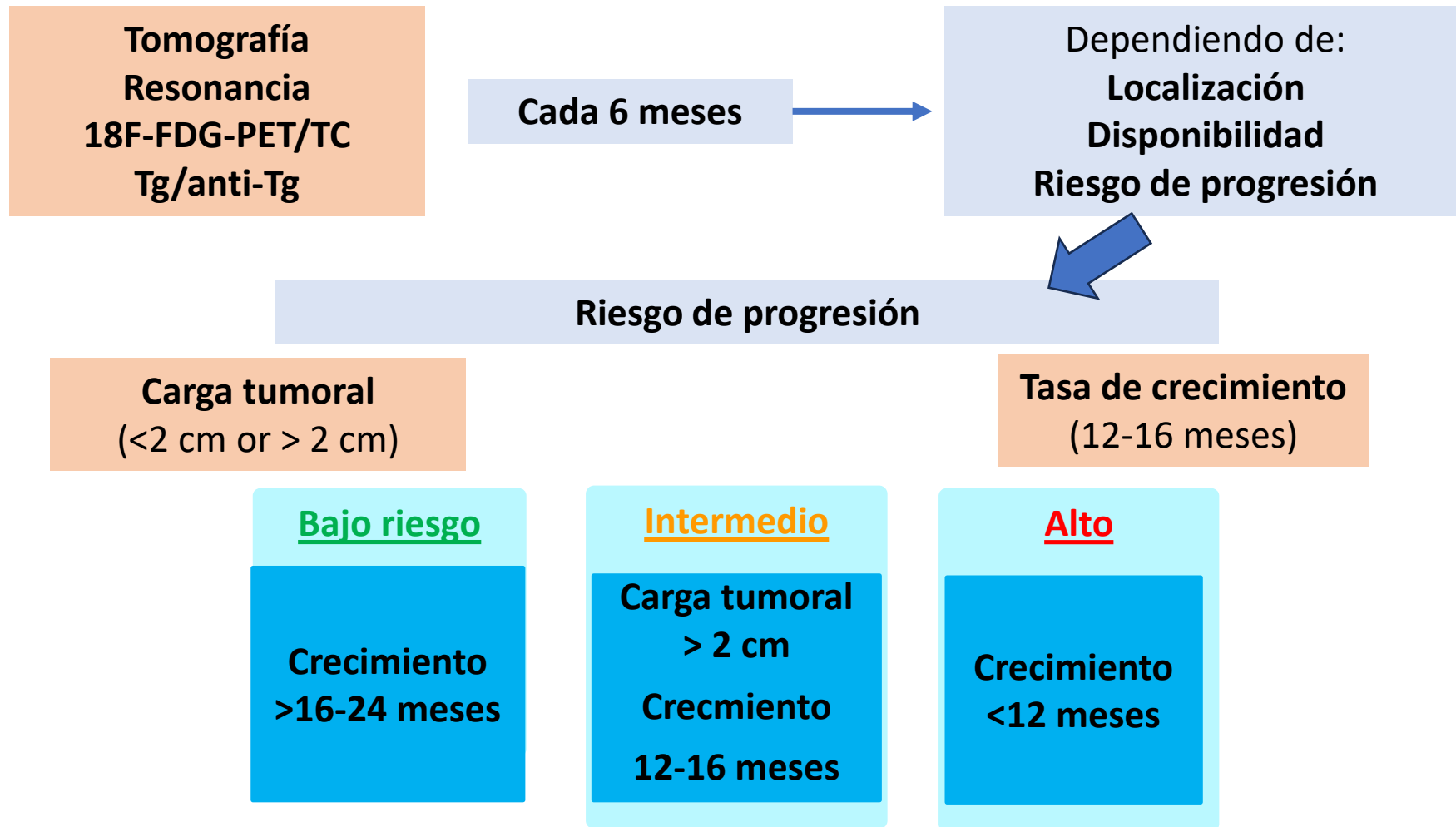
Durante C et al. JCEM.2006;91:2892-99

Schmidt A et al. Arch Endocrinol Metab. 2017;61:81-9

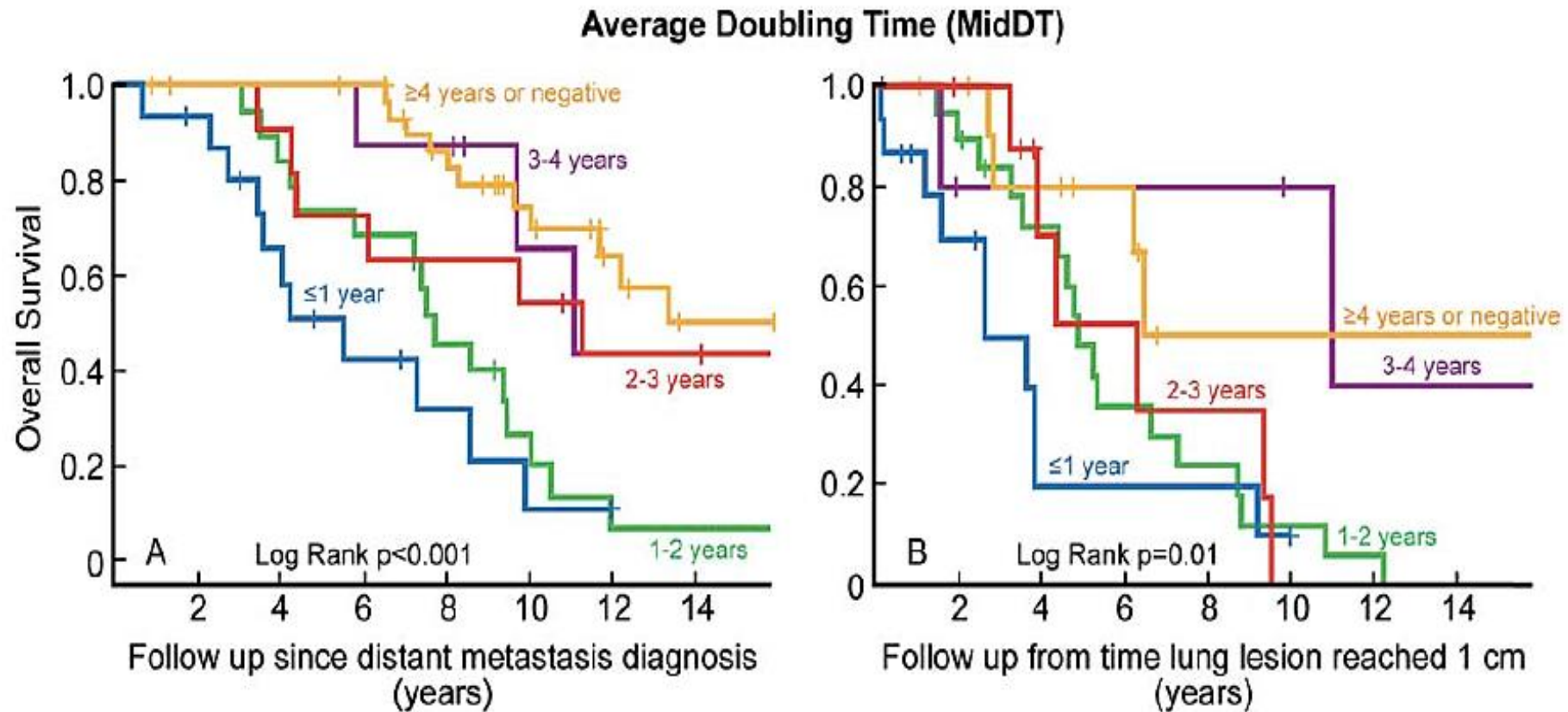
Definición de Radiorrefractoriedad

- Enfermedad metastásica que no capta radioyodo
 - No capta desde el inicio
 - Deja de captar en el seguimiento
 - Hay áreas captantes y otras no
- Metástasis que progresan a pesar de presentar avidéz por radioyodo (6-12 meses)
- Ausencia de curación luego de dosis acumuladas ≥ 600 mCi de radioyodo
- Tumores localmente avanzados irresecables
- Alta captación de ^{18}F -FDG en PET/TC

¿Cómo hacer el seguimiento del cáncer de tiroides radiorefractario?



Duplicación del volumen tumoral como herramienta para decidir el inicio de inhibidores de tirosina quinasa



Cálculo de la duplicación del volumen tumoral (Kuma Hospital)

2) Calculation of tumor volume-doubling time and doubling rate

To calculate tumor volume-doubling time with the data of serial measurements of tumor sizes.

【How to use】

Input the dates of the examinations and the sizes of the tumors in **blue cells** (①, ②).

The present figures in the blue cells are dummy data. Please, input your data.

If you input the maximum size only, the volume of the tumor is calculated as a sphere. If you input two dimensions, the volume of the tumor is calculated as an ellipsoid with larger dimension x smaller dimension x smaller dimension.

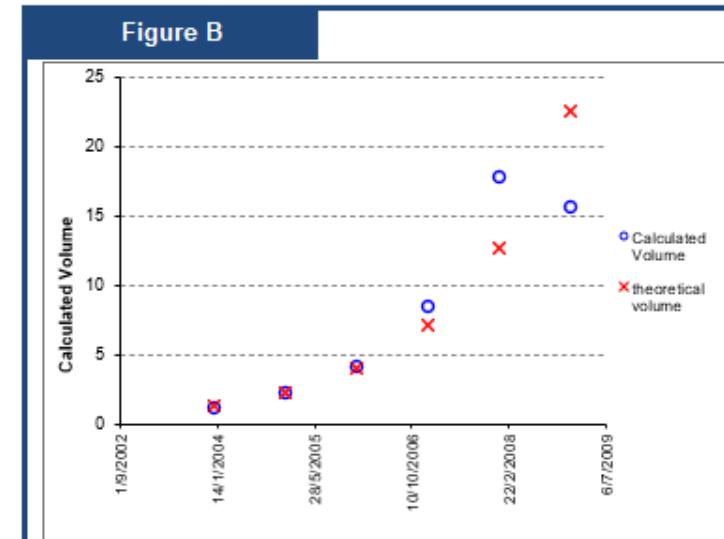
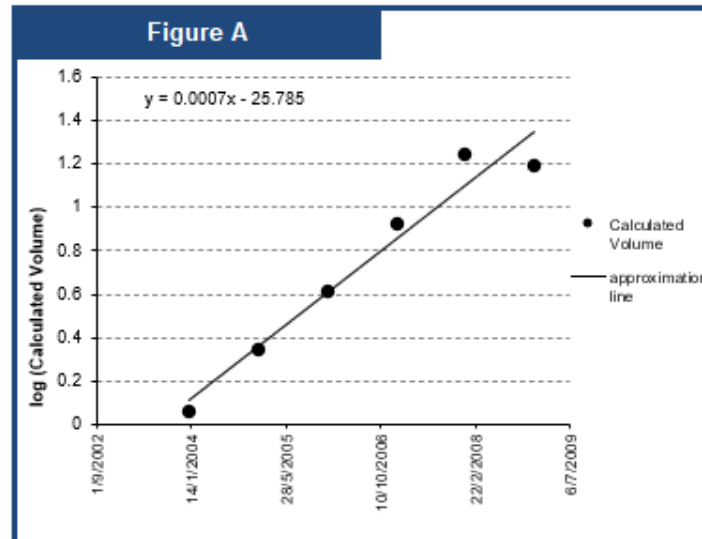
Figure A : Scattered plots of the data and the regression line will be shown on a semi-logarithmic figure (the left figure) and tumor-DT and DR is given in **pink cells** (③).

Figure B : The right figure shows scattered plots of tumor volumes and theoretical values calculated with the regression line on the figure with a usual vertical scale.

【Calculation】

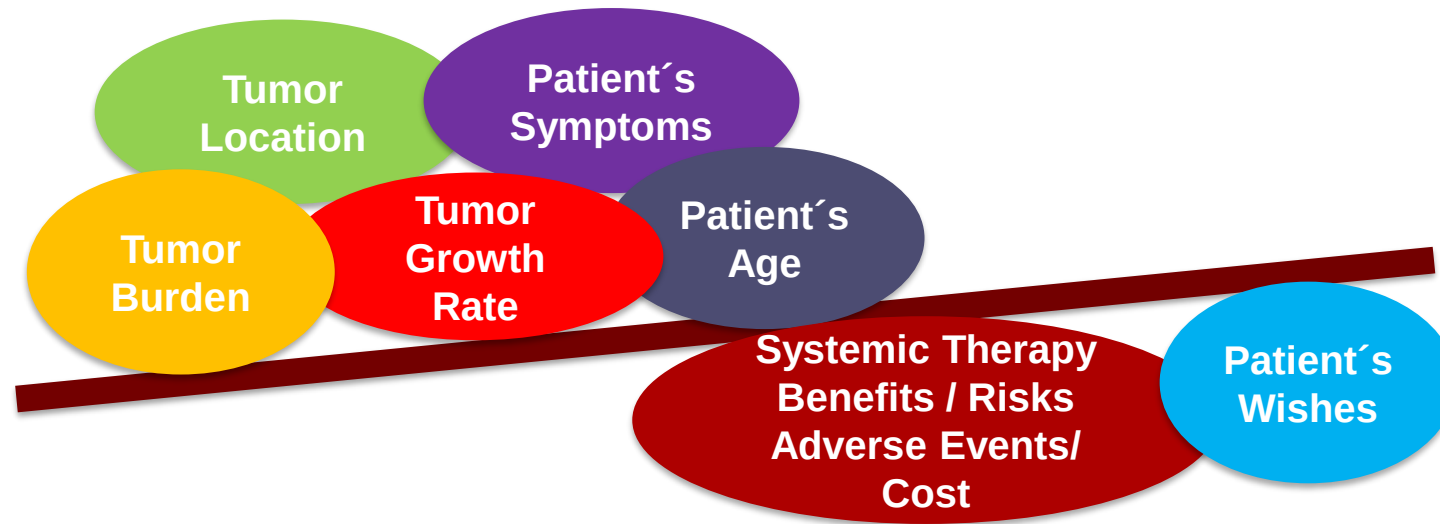
③	Doubling Time	Doubling Rate
	442 days	0.00 /day
	14.7 months	0.07 /month
	1.21 years	0.83 /year

①	②		
Date	Major axis	Minor axis	Thickness
1/1/2004	1.1	2.0	1.0
1/1/2005	2.1	2.0	1.0
1/1/2006	3.9	2.0	1.0
1/1/2007	8.1	2.0	1.0
1/1/2008	17.0	2.0	1.0
1/1/2009	5.0	2.0	3.0



<https://www.kuma-h.or.jp/english/about/doubling-time-progression-calculator/>

¿Cuándo empezar con terapia sistémica en CDT-RR?

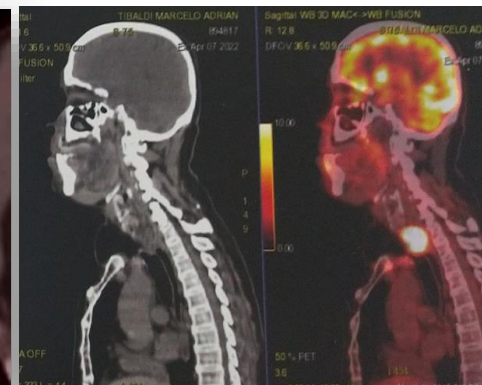
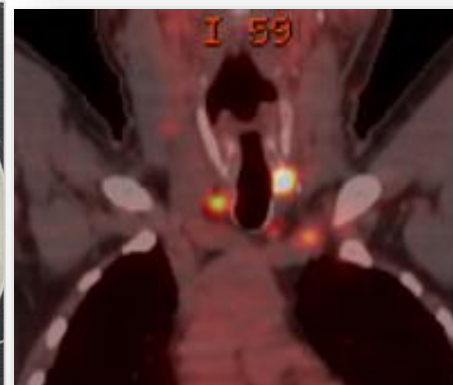
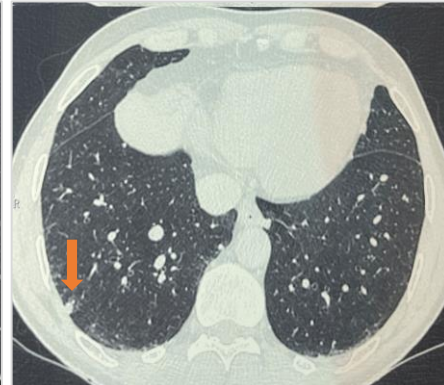


¿Cuándo empezar con terapia sistémica en CDT-RR?

Pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica refractaria al radioyodo

Enfermedad
potencialmente
sintomática

Compromiso de
estructuras vitales



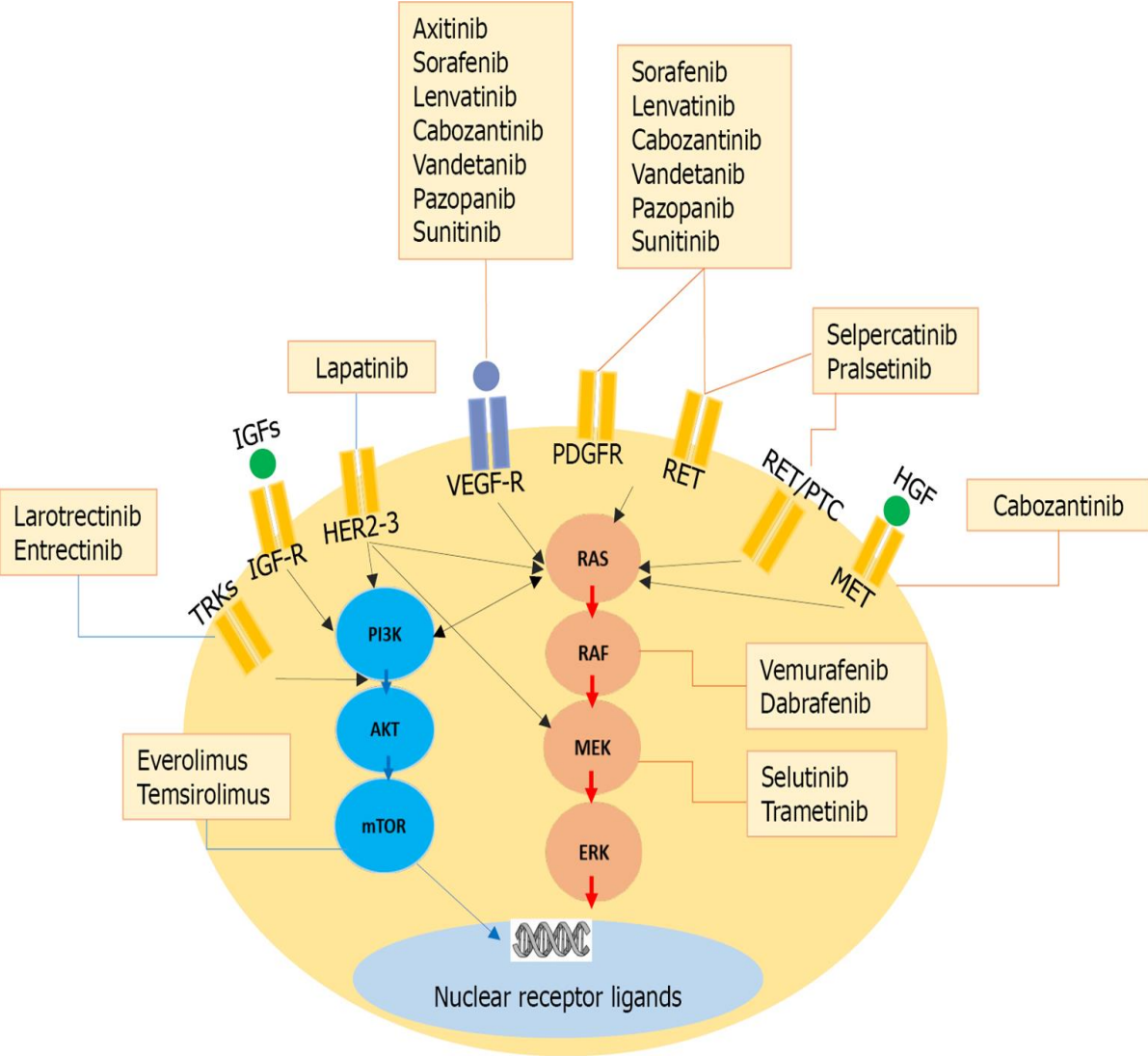
Determinación de respuesta tumoral por criterios RECIST 1.1

Lesiones diana	Categorías de respuesta	
Tamaño $\geq 10\text{mm}$ Ganglios $\geq 15\text{mm}$ (eje corto) (por tomografía)	Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones
Máximo de 5 lesiones (no más de 2 por órgano)	Respuesta parcial	Al menos 30% de reducción en la suma del diámetro de las lesiones
	Enfermedad estable	No respuesta parcial ni progresión
	Enfermedad progresiva	Aumento de un 20% de la suma de las lesiones

Temas a tratar

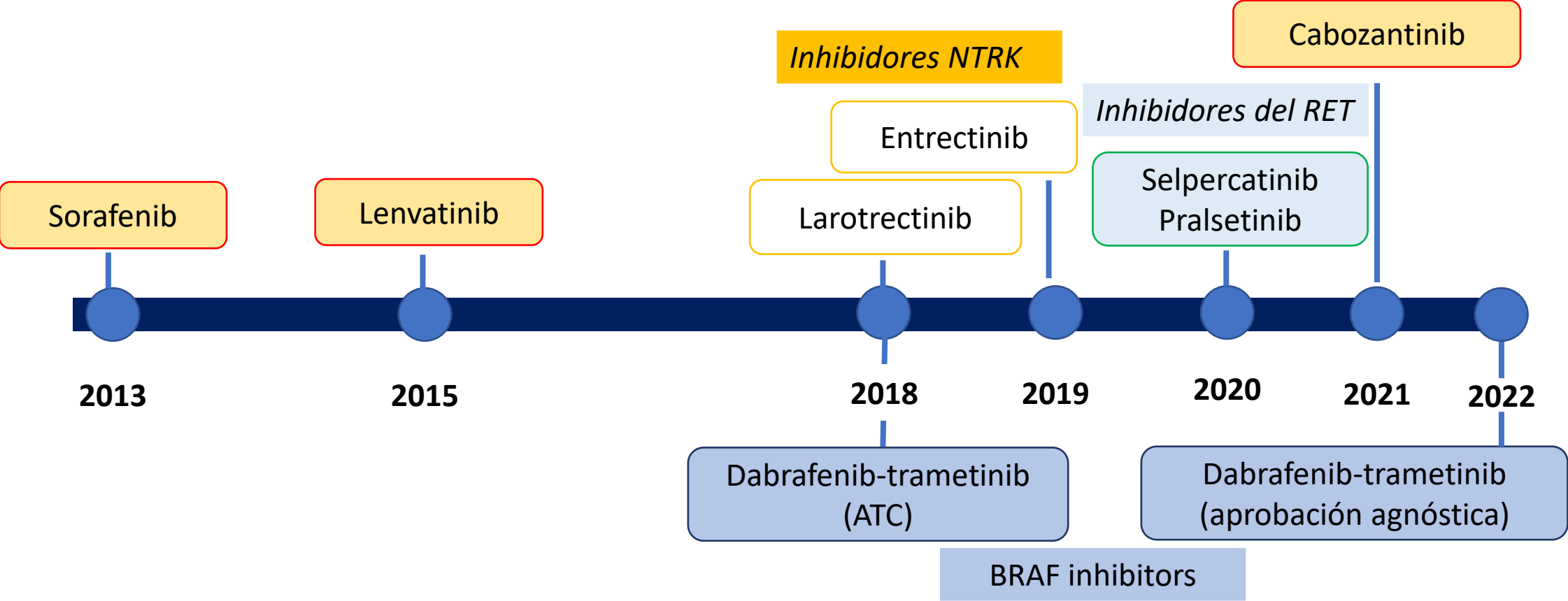
- Definición de cáncer de tiroides refractario al radioyodo y seguimiento
- **Inhibidores multiquinasas disponibles para el tratamiento del cáncer de tiroides radiorrefractario**
- Estudios moleculares en pacientes con cáncer de tiroides avanzado: la realidad Latinoamericana
- Terapias dirigidas: un cambio de paradigma
- Experiencia con el uso de terapia sistémica en el Hospital de Clínicas, Buenos Aires

Terapia sistémica en cáncer avanzado de tiroides



Targeted therapy	Main Targets	Tumor Types
Lenvatinib, Sorafenib, Cabozantinib	VEGFRs	DTC
Dabrafenib, Vemurafenib, Encorafenib	BRAF (mutant and wild type) (no VEGFR activity)	BRAF-mutated PTC, PDTC, ATC
Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib (used in combination with BRAF inhibitors)	MEK (minimal VEGFR activity)	BRAF-mutated PTC, PDTC, ACT
Selpercatinib, Pralsetinib	RET mutation and fusion	RET fusion PTC/PDTC/ATC
Larotrectinib, Entrectinib	NTRK fusion (No VEGFR activity)	NTRK fusion PTC/PDTC/ATC

Inhibidores de tirosina quinasa aprobados por FDA



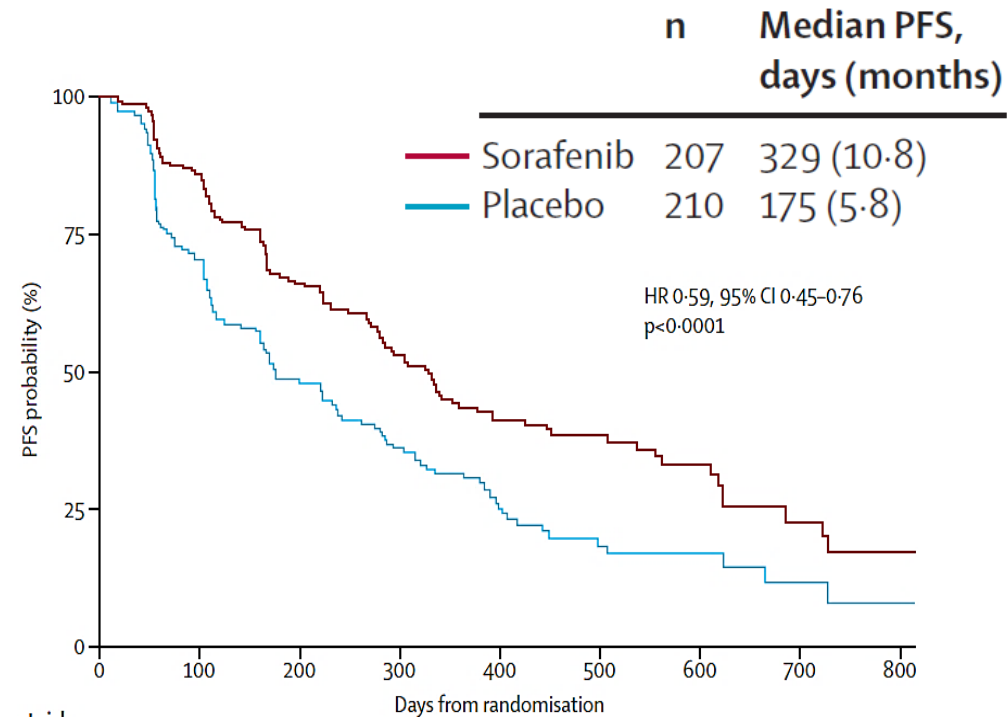
Estudio de fase III con sorafenib en cáncer diferenciado de tiroides

Sorafenib (Phase III, DECISION trial)

Sorafenib

**Dosis inicio:
800mg**

**600mg
400mg
200mg**

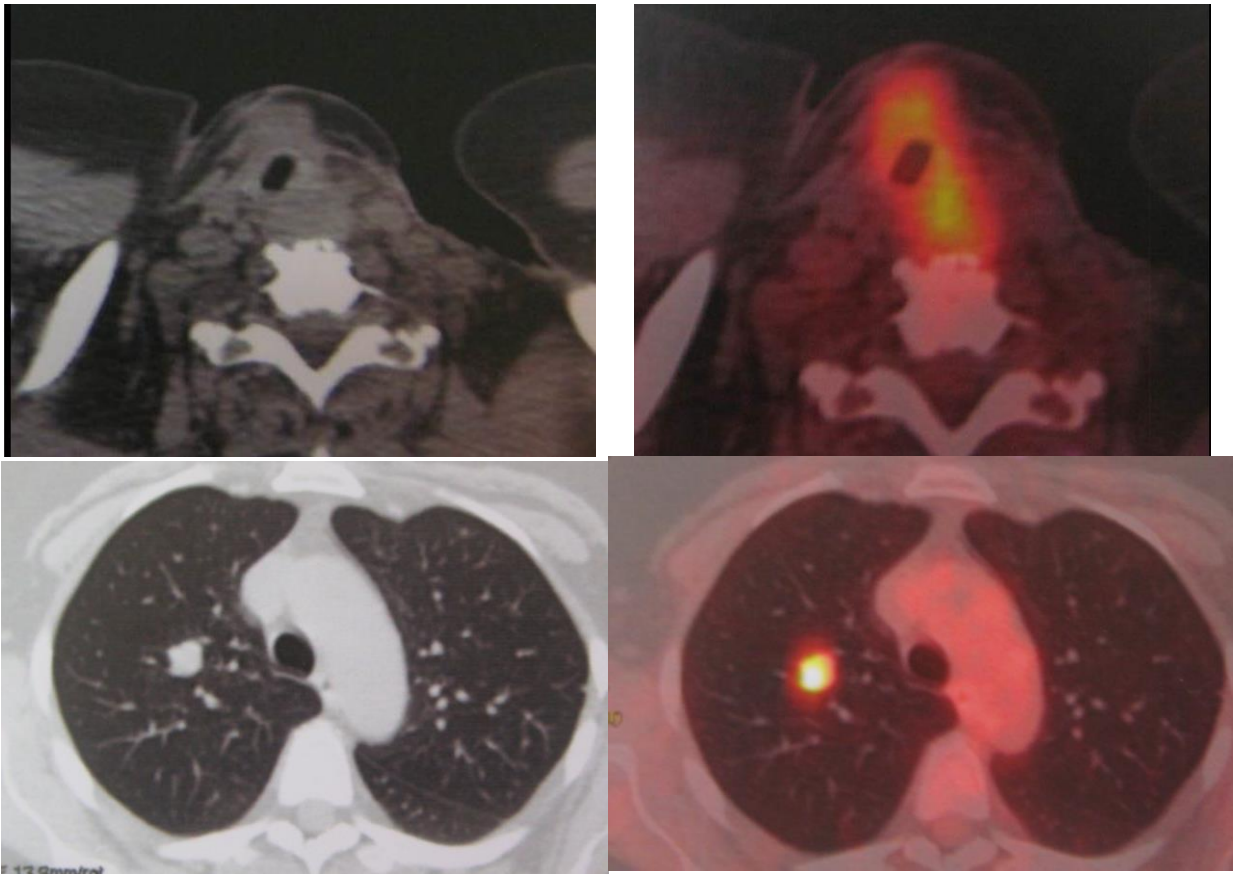


PR: 12% SD >6m: 41.8%

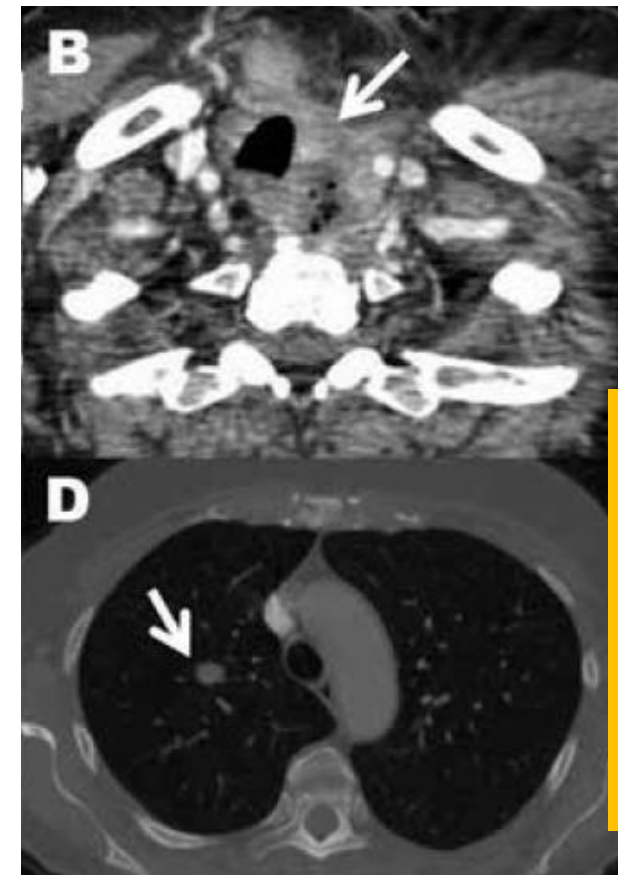
Primera paciente con enfermedad localmente avanzada y respuesta objetiva con sorafenib (off-label)

Mujer, 67 años, CPT clásico (diagnóstico 2007). Dosis I-131 acumulada 650 mCi.
Enfermedad localmente avanzada y metástasis pulmonares.

PET/TC 2014. Síntomas: disfagia, disnea



9 meses de sorafenib (dosis promedio 600mg)



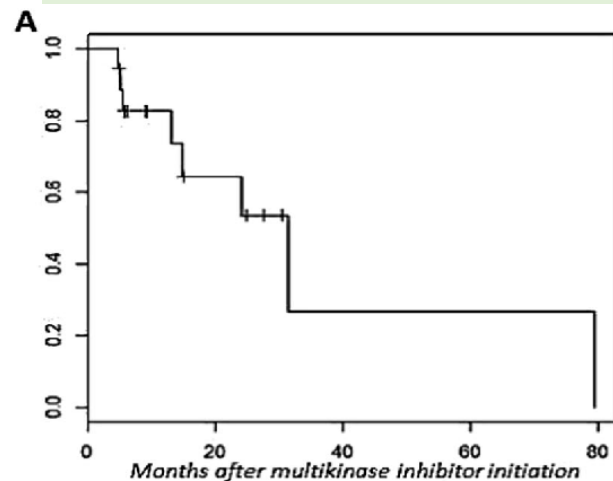
Respuesta parcial
(disminución 33%)

Duración de
respuesta: 30 meses

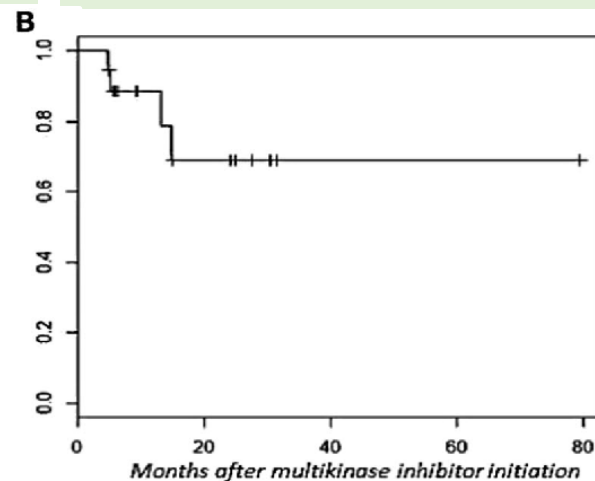
Sobrevida: 34 meses

Primera experiencia con inhibidores multiquinasas en Argentina

Sobrevida libre de progresión



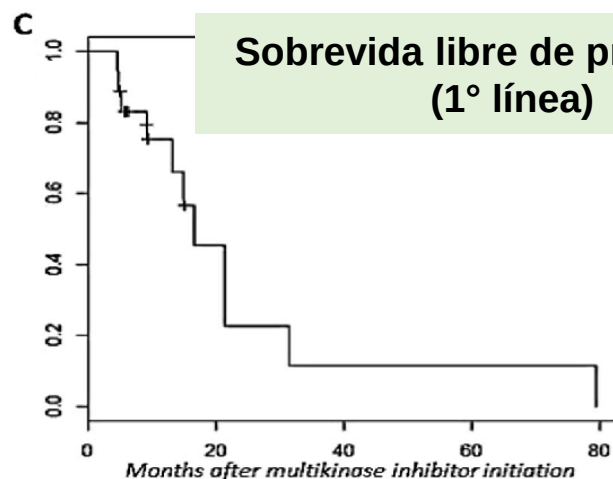
Sobrevida global



n=22

Primera línea: Sorafenib (21) / Lenvatinib (1)
Segunda línea: Lenvatinib (8)
Tercera línea: Pazopanib (1)

Sobrevida libre de progresión
(1° línea)



- ✓ Mejores respuestas con **sorafenib**: RP: 11% EE 72%
- ✓ Mediana de SLP **31,5 months**
- ✓ Sólo primera línea: mediana SLP **16,5 months**
- ✓ Sobrevida global: **68% a los 14 meses** de seguimiento

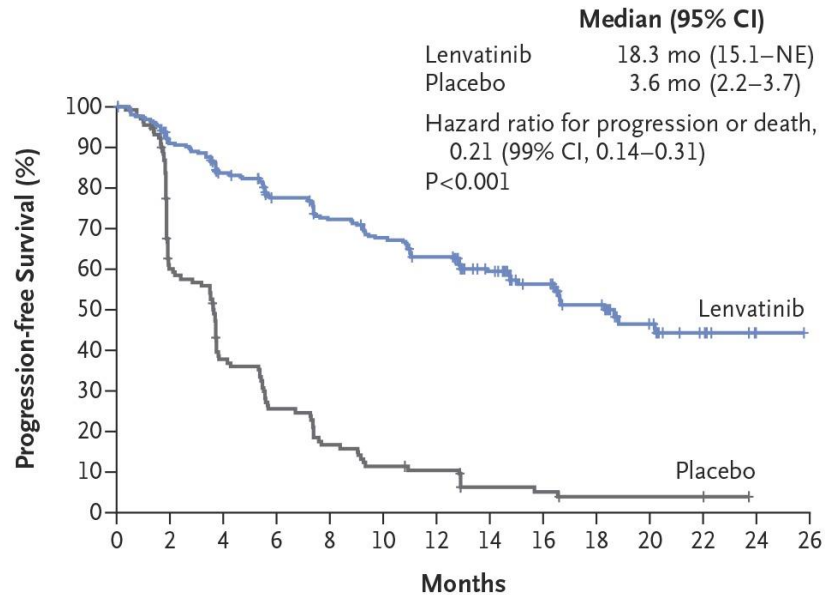
Estudio de fase III con lenvatinib en cáncer diferenciado de tiroides

Lenvatinib (Phase III, SELECT trial)

Lenvatinib

Dosis
inicio
24mg

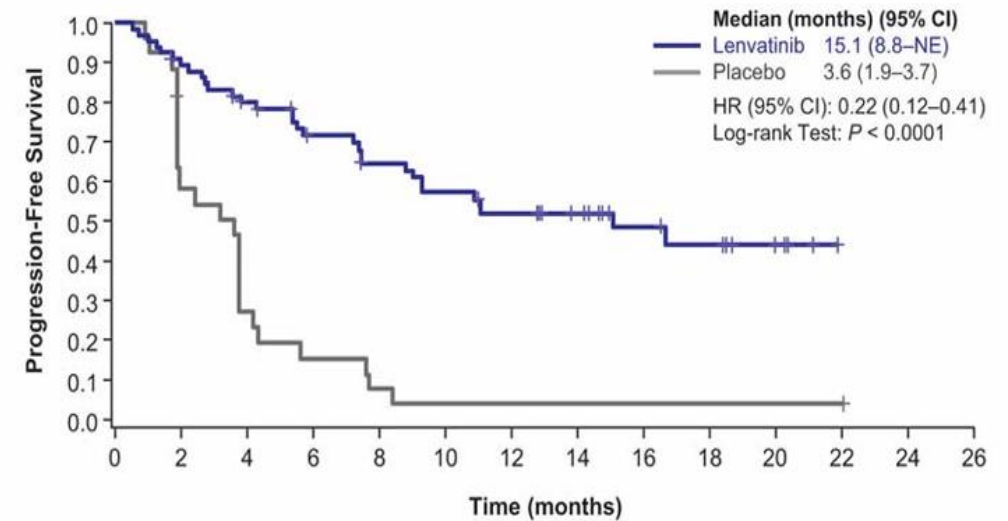
20mg
14mg
10mg



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

One Prior TKI Treatment Regimen (n = 93)



Number of subjects at risk

Lenvatinib	66	58	50	41	36	32	28	20	14	10	4	0	0	0
Placebo	27	15	7	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0

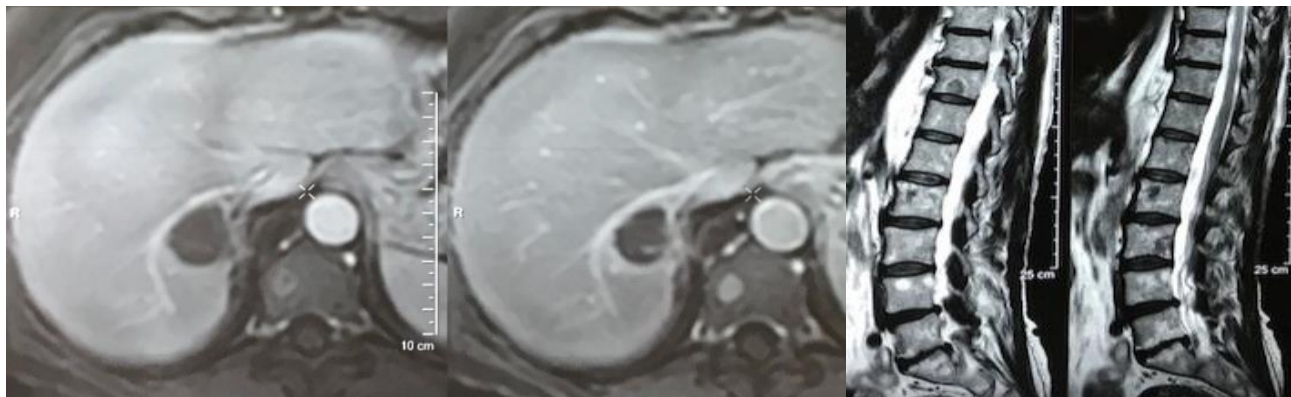
CR: 1.2% PR: 63.2% SD >6m: 15.3%

Primera paciente argentina con lenvatinib (off-label)

Mujer 64 años, carcinoma de células oncocíticas
Enfermedad progresiva luego de Sorafenib 600 mg/d por 10 meses



Respuesta parcial luego de 2 meses de tratamiento con lenvatinib

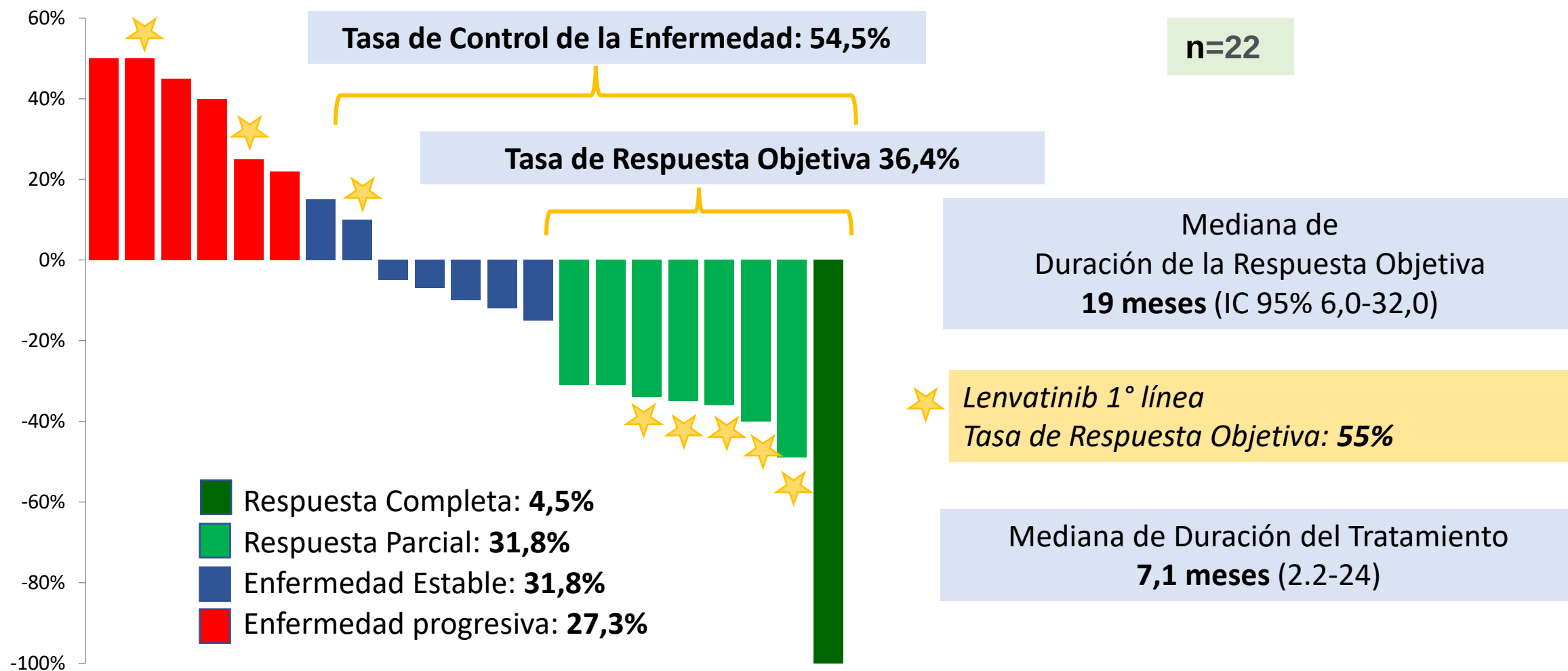


22 meses post Lenvatinib
13 Lenvima® – 9 Lodatir®



Duración de respuesta: 22 meses
Sobrevida: 34 meses

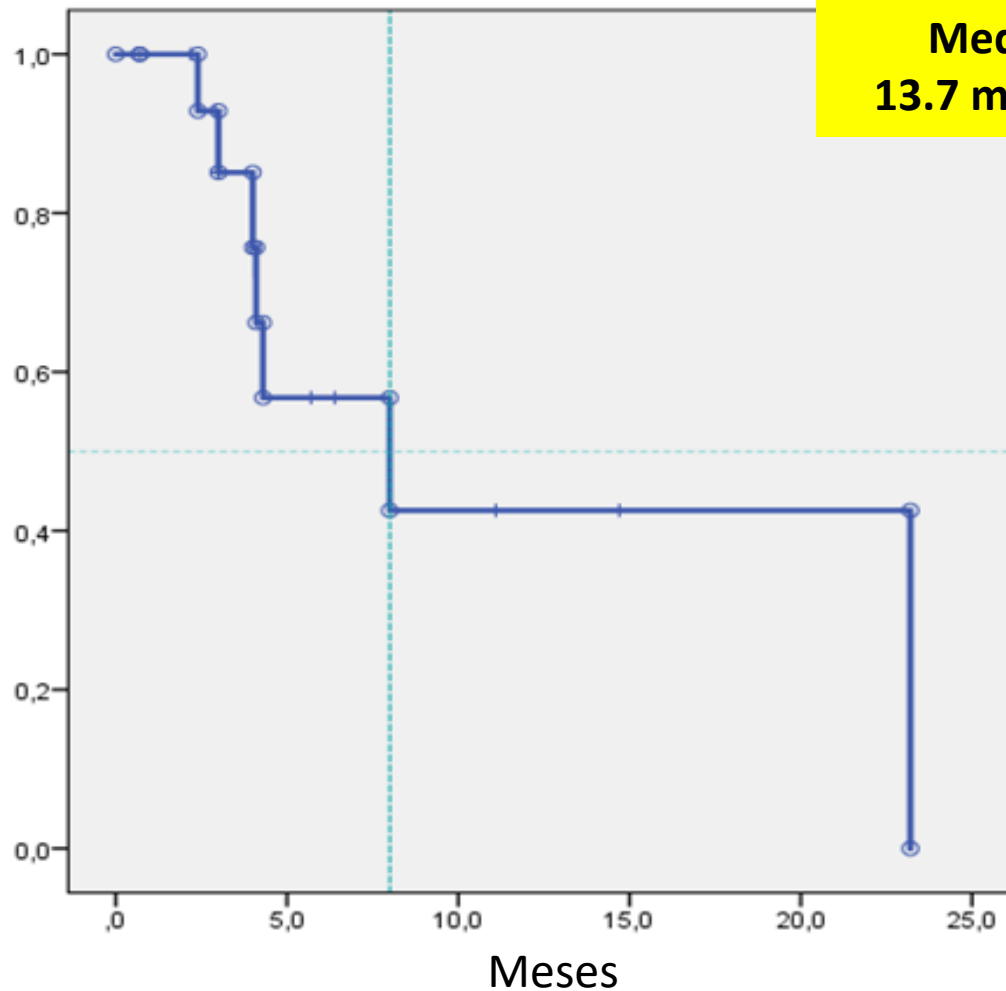
Lenvatinib: Estudio de 2 centros universitarios de Argentina



*Respuesta no evaluable en un paciente <3 meses de tratamiento

Lenvatinib: Estudio de 2 centros universitarios de Argentina

Sobrevida libre de progresión (%)



Sitios de progresión:

SNC: 4,
Pulmón: 3,
Óseo: 1,
Cuello y mediastino: 1

Las respuestas tumorales y la SLP fueron menores comparadas con el estudio SELECT probablemente debido a:

- ✓ Alto % de pacientes con IMQ previo
- ✓ Comorbilidades
- ✓ Pobre performance status (ECOG PS $\geq$ 3),
- ✓ Uso de dosis subóptimas de lenvatinib

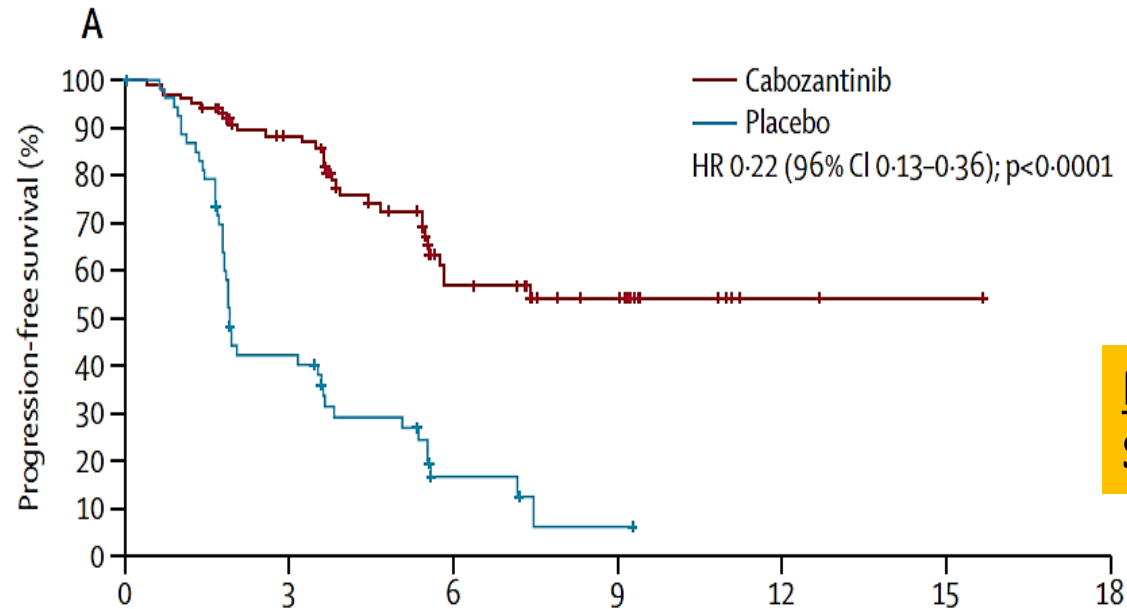
Eficacia de Lenvatinib en ensayos clínicos y estudios de la vida real

Ref.	n	Patients with prior TKIs %	CR %	PR %	SD %	Median PFS (mo)	Median OS (mo)
Schlumberger <i>et al</i> [7] 2015	261	25	1	63	23	18.3	-
Berdelou <i>et al</i> [16], 2017	75	68	0	31	51	10	-
Jasim <i>et al</i> [17], 2017	25	31	0	50	28	-	-
Sugino <i>et al</i> [18], 2018	29	13	0	69	21	-	-
Locati <i>et al</i> [19], 2019	94	64	0	36	41	10.8	23.8
Lee <i>et al</i> [20], 2019	57	89	0	38	60	5.1	19.3
Masaki <i>et al</i> [21], 2019	42	10	0	62	24	13.8	-
Aydemirli <i>et al</i> [22], 2020	39	77	2	33	37	9.7	18.3
Jerkovich <i>et al</i> [23], 2020	22	59	4	32	32	13.7	-

Ensayos clínicos de IMK en cáncer diferenciado de tiroides

60 mg una vez/día

Cabozantinib (Phase III, COSMIC-311 trial)

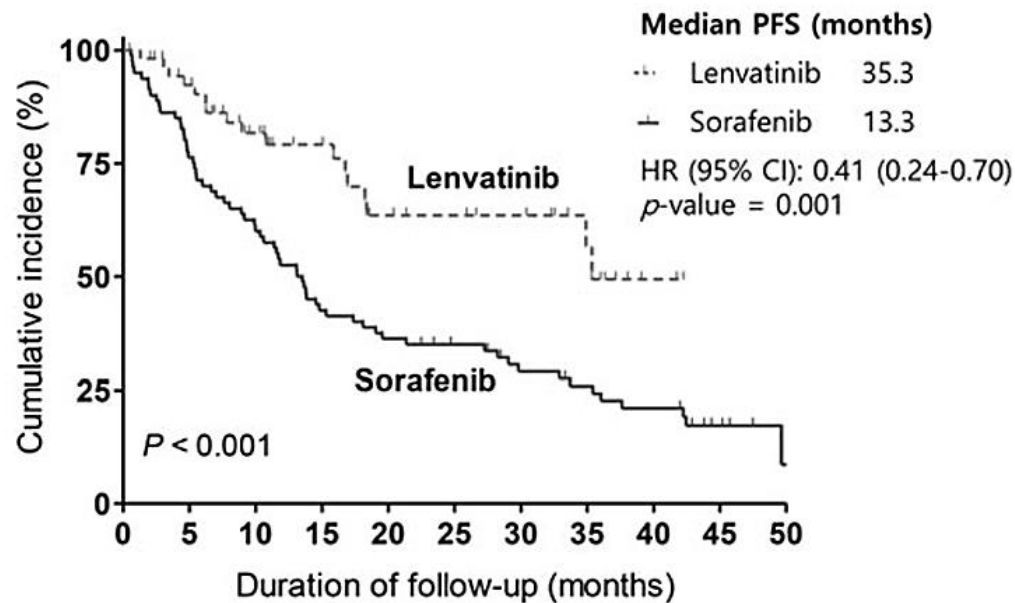


PR: 15 %
SD >6m: 45 %

La mediana de SLP no fue alcanzada en el grupo Cabozantinib
A los 6 meses: la SLP fue de 57% en el grupo Cabozantinib vs 17% en el grupo placebo

¿Sorafenib o Lenvatinib como tratamiento de primera línea?

Estudio multicéntrico retrospectivo (Corea, 2011-2021), n=136 CDT-RR que recibieron Sorafenib (n=80) o Lenvatinib (n=56) como primera línea



Efficacy	Sorafenib	Lenvatinib	p-value
N	80	56	
Response rate			
CR	0	0	
PR	19 (24%)	33 (59%)	<0.001
SD	55 (69%)	22 (39%)	
Durable SD ^a	33 (41%)	10 (18%)	
PD	6 (8%)	1 (2%)	
Objective response rate ^b	19 (24%)	33 (59%)	<0.001
Disease control rate ^c	74 (93%)	55 (98%)	0.276
Clinical benefit rate ^d	52 (65%)	43 (77%)	0.199

Los pacientes con Lenvatinib experimentaron mayor tasa de efectos adversos (hipertensión, 95% vs. 31% y proteinuria, 80% vs. 13%) pero menos síndrome mano-pie (36% vs. 79%)

¿Sorafenib o Lenvatinib como tratamiento de primera línea?

Lenvatinib es más efectivo pero....

Considerar:

- Comorbilidades
- Tumores localmente avanzados con riesgo de sangrado o fistula
- Disponibilidad local

Table 3 Availability of MKI compounds across countries of Latin America

Country	Approval of the national regulatory agency for thyroid cancer treatment	Covered by the public health system	Covered by the private health system
Argentina	Sorafenib Lenvatinib Cabozantinib	Sorafenib: yes Lenvatinib: variable	Depend- ing on the health insur- ance plan
Brazil	Sorafenib Lenvatinib Cabozantinib: under review	None	Lenvatinib
Chile	Sorafenib Lenvatinib	Lenvatinib	Lenvatinib
Colombia	Sorafenib Lenvatinib Cabozantinib	Sorafenib Lenvatinib Cabozantinib	Depend- ing on the health insur- ance plan

Temas a tratar

- Definición de cáncer de tiroides refractario al radioyodo y seguimiento
- Inhibidores multiquinasas disponibles para el tratamiento del cáncer de tiroides radiorrefractario
- Estudios moleculares en pacientes con cáncer de tiroides avanzado: la realidad Latinoamericana
- Terapias dirigidas: un cambio de paradigma
- Experiencia con el uso de terapia sistémica en el Hospital de Clínicas, Buenos Aires

Caracterización molecular del cáncer diferenciado de tiroides

Differentiated thyroid carcinoma

Follicular carcinoma^c

Papillary carcinoma (conventional types)

RAS (30–50%)^d

PAX8/PPPARG (10–30%)

TERT (10–35%)^f

PIK3CA (0–10%)

PTEN (0–10%)

Can be genetically unstable

BRAF V600E (40–80%)

RET/PTC (5–20%)^e

TERT (5–15%)^f

RAS (0–10%)^d

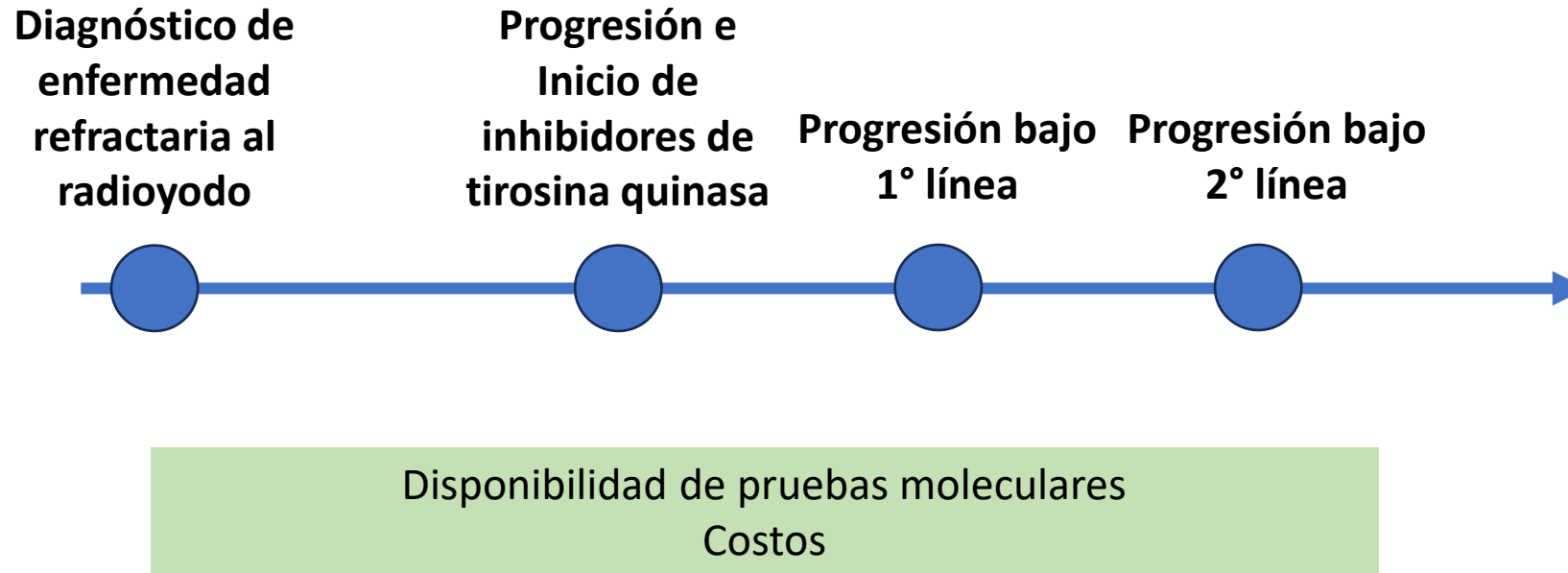
NTRK rearrangement
(0–10%)^g

Más frecuente (25-30%)
en población pediátrica

Carcinoma oncocítico

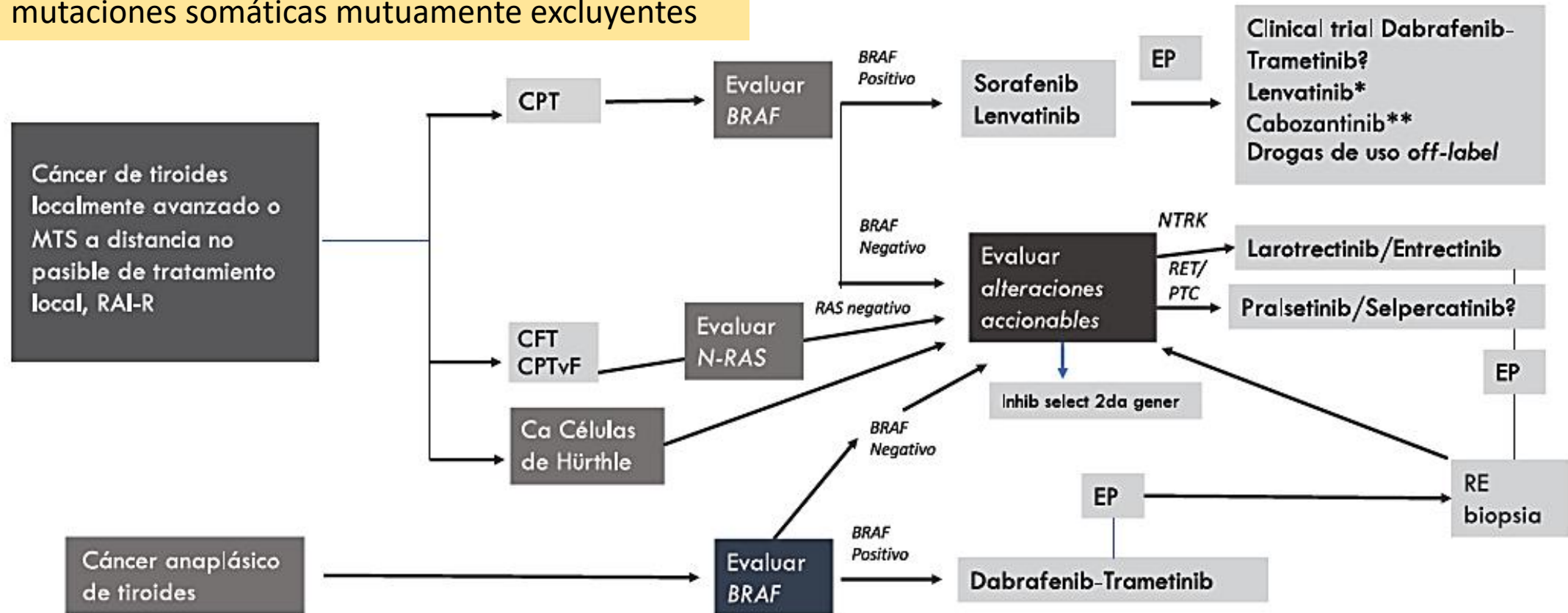
- Mutaciones en el ADN mitochondrial
- Pérdida de heterocigocidad en múltiples cromosomas
- Activación de la vía PI3K/AKT/mTOR

¿Cuándo realizar interrogación genómica?

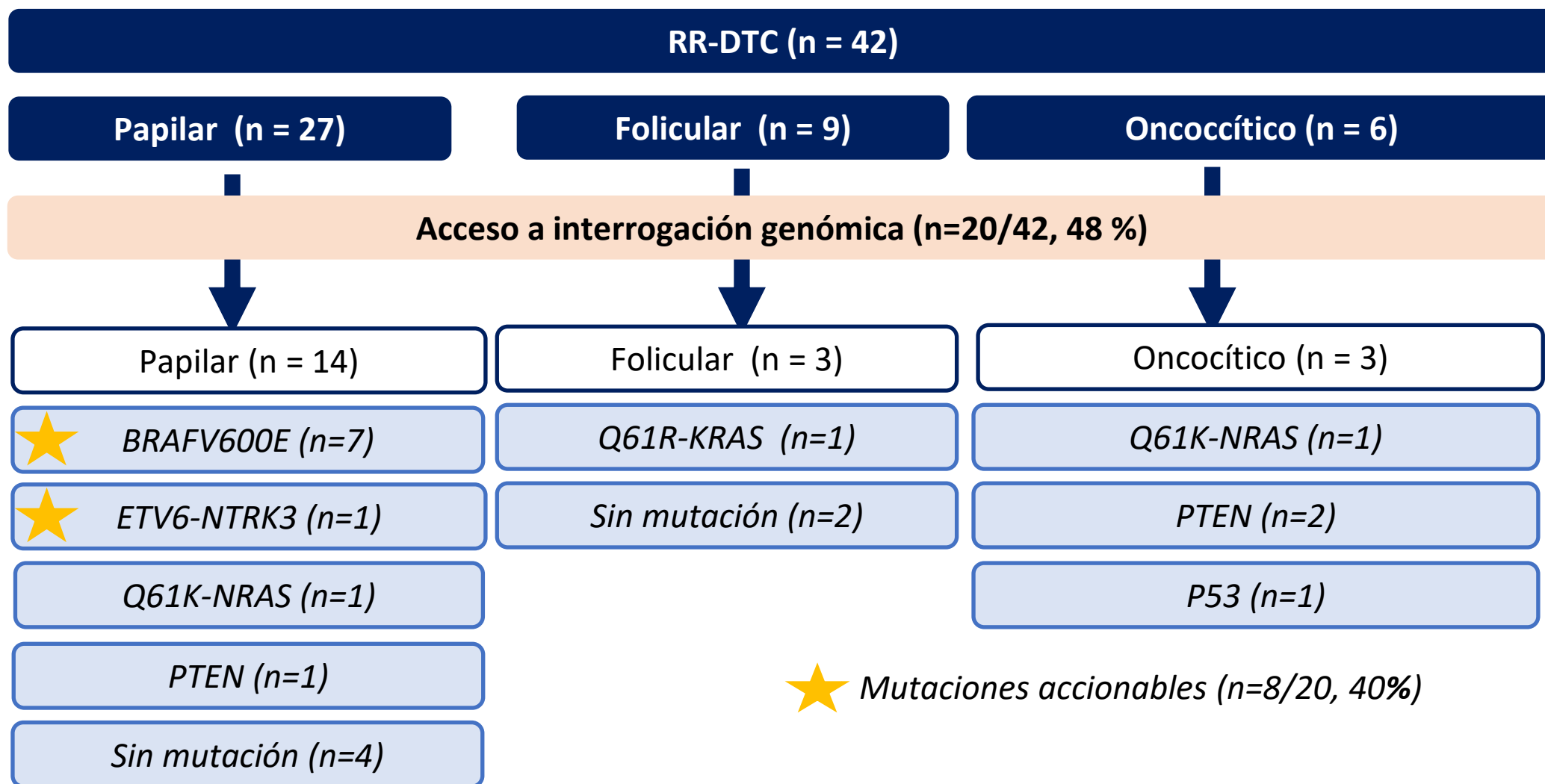


Medicina de precisión en cáncer de tiroides: la perspectiva Argentina

El CDT se caracteriza, en general, por tener mutaciones somáticas mutuamente excluyentes



Experiencia actual del Hospital de Clínicas con el uso de ITQ en CDT-RR



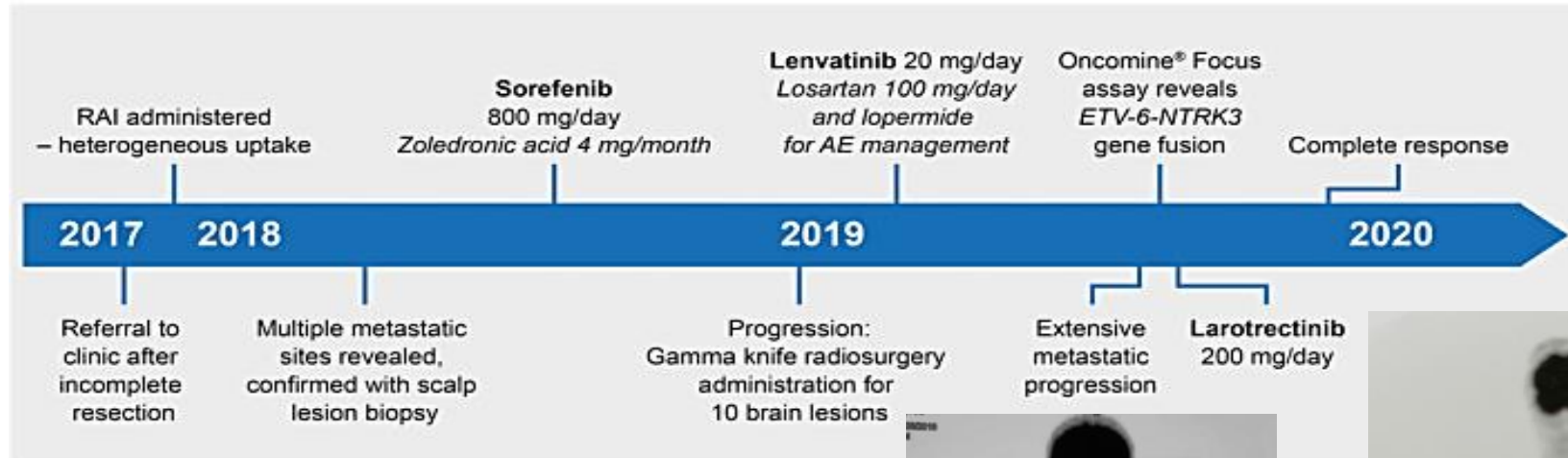
Temas a tratar

- Definición de cáncer de tiroides refractario al radioyodo y seguimiento
- Inhibidores multiquinasas disponibles para el tratamiento del cáncer de tiroides radiorrefractario
- Estudios moleculares en pacientes con cáncer de tiroides avanzado: la realidad Latinoamericana
- **Terapias dirigidas: un cambio de paradigma**
- Experiencia con el uso de terapia sistémica en el Hospital de Clínicas, Buenos Aires

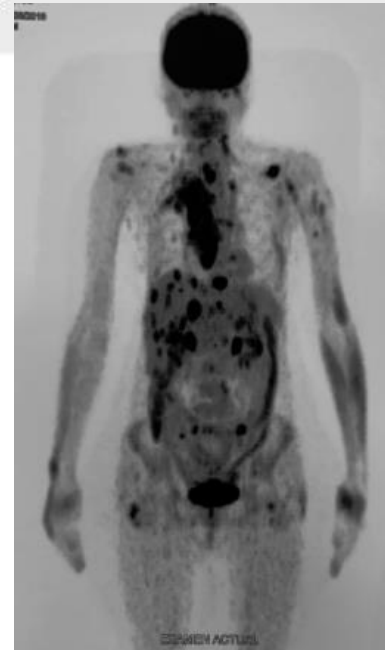
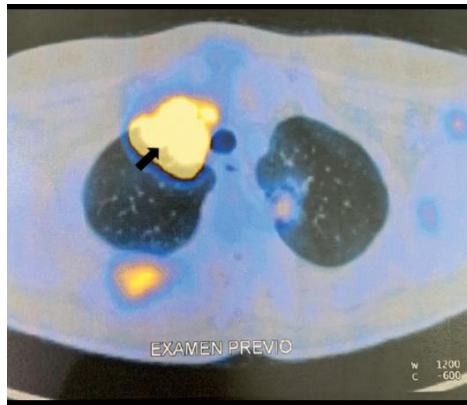
Terapias dirigidas en cáncer diferenciado de tiroides refractario al radioyodo

Tumor Types	Drug	Objective Response and PFS
BRAF-mutated PTC	BRAF inhibitors Monotherapy (Dabrafenib)	38% 15.1 months
BRAF-mutated PTC	Dabrafenib + Trametinib	33% 11.4 months
BRAF-mutated PTC (phase 2)	Vemurafenib First-line treatment Second-line (MKIs prior)	38%/ 18.8 months 27.3%/ 8.9 months
RET/PTC rearrangements (5-25% in PTC)	Selpercatinib Pralsetinib	79% 75% 14.5 months
NTRK fusions (2-25% in DTC)	Larotrectinib	79% 35 months

Primera experiencia Argentina con Larotrectinib



Mujer de 56 años con CPT



Temas a tratar

- Definición de cáncer de tiroides refractario al radioyodo y seguimiento
- Inhibidores multiquinasas disponibles para el tratamiento del cáncer de tiroides radiorrefractario
- Estudios moleculares en pacientes con cáncer de tiroides avanzado: la realidad Latinoamericana
- Terapias dirigidas: un cambio de paradigma
- Experiencia con el uso de terapia sistémica en el Hospital de Clínicas, Buenos Aires

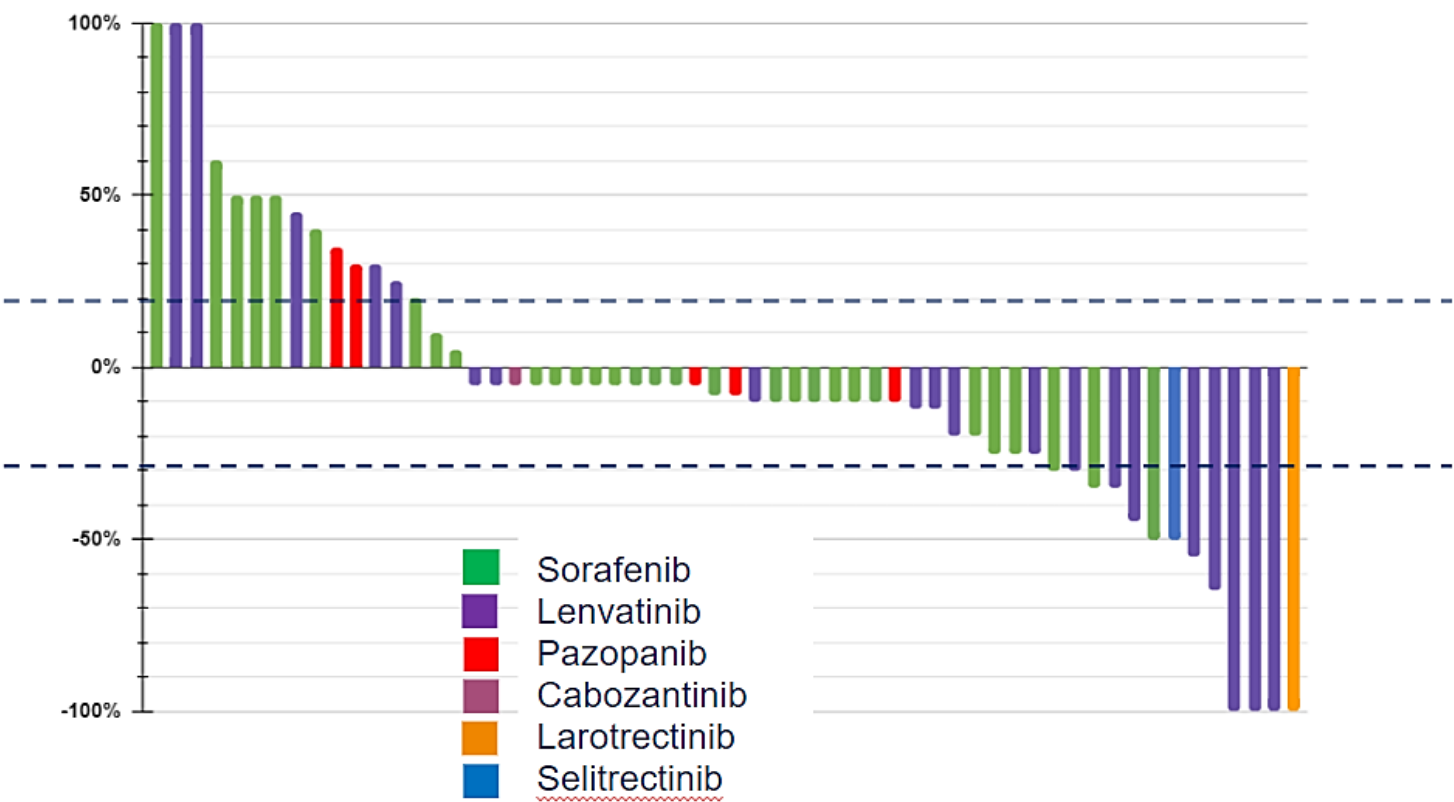
Experiencia actual del Hospital de Clínicas con el uso de ITQ en CDT-RR

CDT-RR n = 40

Edad de diagnóstico (años)	53,5 (25-70)
Edad inicio ITQ (años)	60,5 (36-71)
Sexo	62% mujeres
Seguimiento desde el inicio de ITQ (meses)	18,5 (1-96)
Histología	
Papilar	24 (62%)
Folicular	9 (23%)
Oncocítico	6 (15%)

	Total	1° línea	2° línea	3° línea	4° línea
Sorafenib	32	30	2		
Lenvatinib	26	8	17	1	
Pazopanib	5	1	1	3	
Cabozantinib	1			1	
Larotrectinib	1			1	
Selitrectinib	1				1

Experiencia actual del Hospital de Clínicas con el uso de ITQ en CDT-RR



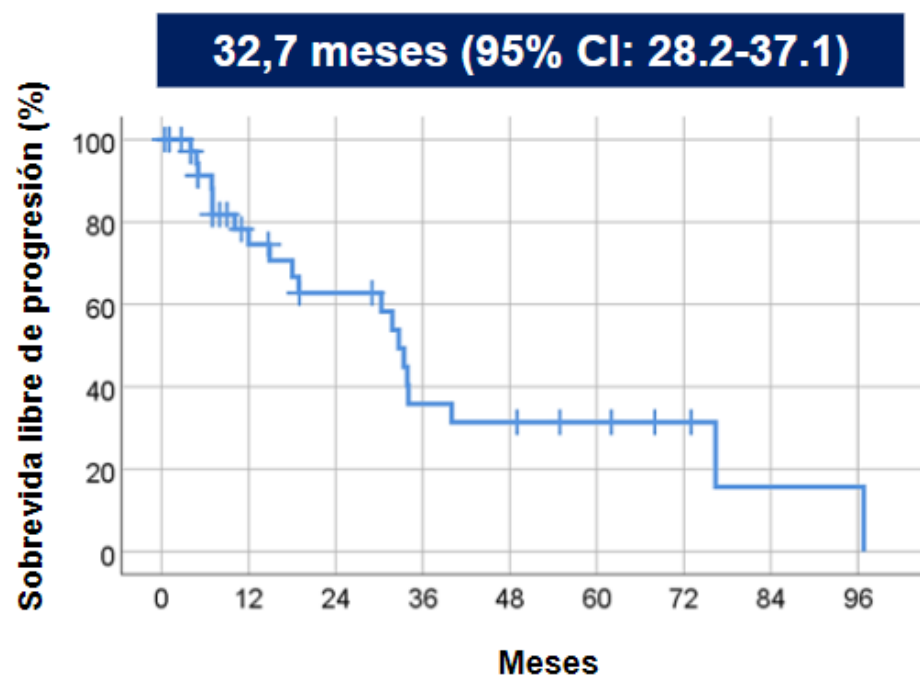
Respuesta completa	7 % (4)
Respuesta parcial	15% (9)
Enfermedad estable	55 % (32)

Experiencia actual del Hospital de Clínicas con el uso de ITQ en CDT-RR

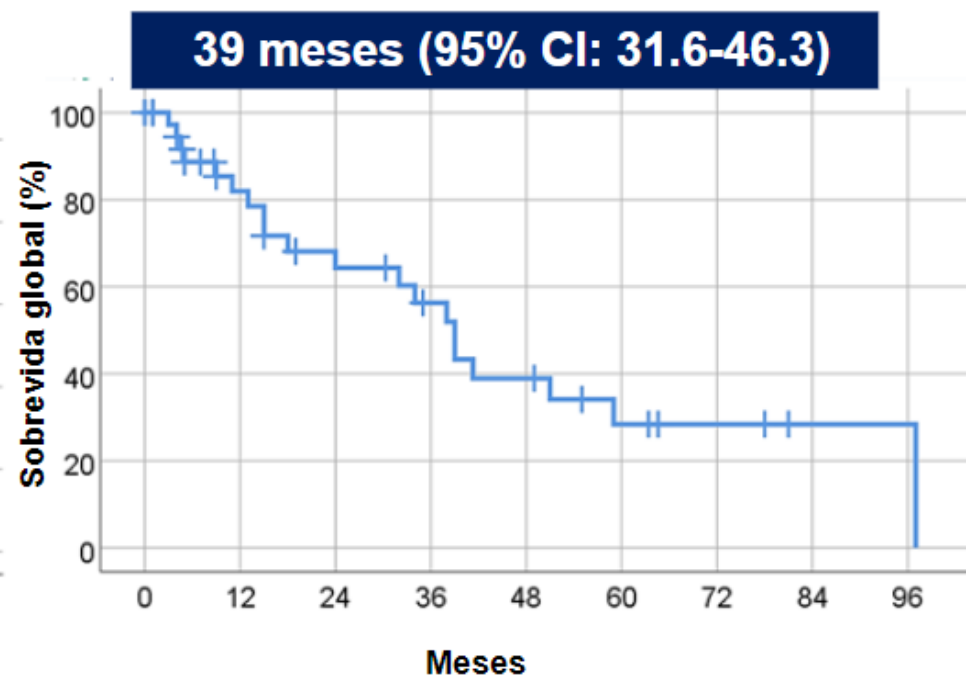
Fármaco	Respuesta Objetiva (%)	Mediana de SLP (meses)
Sorafenib (n=32)	RP 10% EE 67%	16,1 (IC 95% : 11,9-20,3)
Lenvatinib (n=26)	RC 15% RP 25% EE 35%	20,2 (IC 95%: 7,91-33,4)
1° línea (n=8)	RC 17% RP 33% EE 16,6%	62,5% a los 20,2 meses
2° y 3° línea (n=18)	RC 14% RP 21% EE 43%	20,2 (IC 95% 7,4-32,9)
Pazopanib (n=5)	EE 60% EP 40%	12 (IC 95%: 0-33,7)
Cabozantinib (n=1)	EE 100%	33
Larotrectinib (n=1)	RC 100%	13
Selitrectinib (n=1)	RP 100%	10

Experiencia actual del Hospital de Clínicas con el uso de ITQ en CDT-RR

Sobrevida libre de progresión



Sobrevida global



Experiencia actual del Hospital de Clínicas con el uso de ITQ en CDT-RR

	Sorafenib (n=32)		Lenvatinib (n=26)	
	Todos los grados	Grado 3 ó 4	Todos los grados	Grado 3 ó 4
Algún efecto adverso	31 (97%)	17 (53%)	26 (100%)	15 (39%)
Síndrome mano-pie	22 (69%)	7 (22%)	10 (38%)	4 (15%)
Hipertensión arterial	19 (59%)	3 (9%)	16 (61%)	7 (27%)
Diarrea	15 (47%)	3 (9%)	11 (42%)	-
Astenia	15 (46%)	3 (9%)	11 (42%)	1 (4%)
Pérdida de peso	8 (25%)	-	4 (15%)	1 (4%)
Alopecia	8 (25%)	-	1 (5%)	-
Aumento de tirotrofina	6 (19%)	-	6 (23%)	-
Estomatitis	4 (12%)	-	6 (23%)	-
Insuficiencia cardíaca	3 (9%)	2 (6%)	1 (4%)	-
Citopenia	2 (6%)	1 (3%)	1 (4%)	1 (4%)
Hipertransaminasemia	2 (6%)	1 (3%)	1 (4%)	-
Prolongación del QT	1 (3%)	-	1 (4%)	-
Hipogonadismo	1 (3%)	-	-	-
Insuficiencia adrenal	1 (3%)	-	-	-
Proteinuria	-	-	7 (27%)	3 (12%)
Fallo renal	-	-	1 (4%)	-

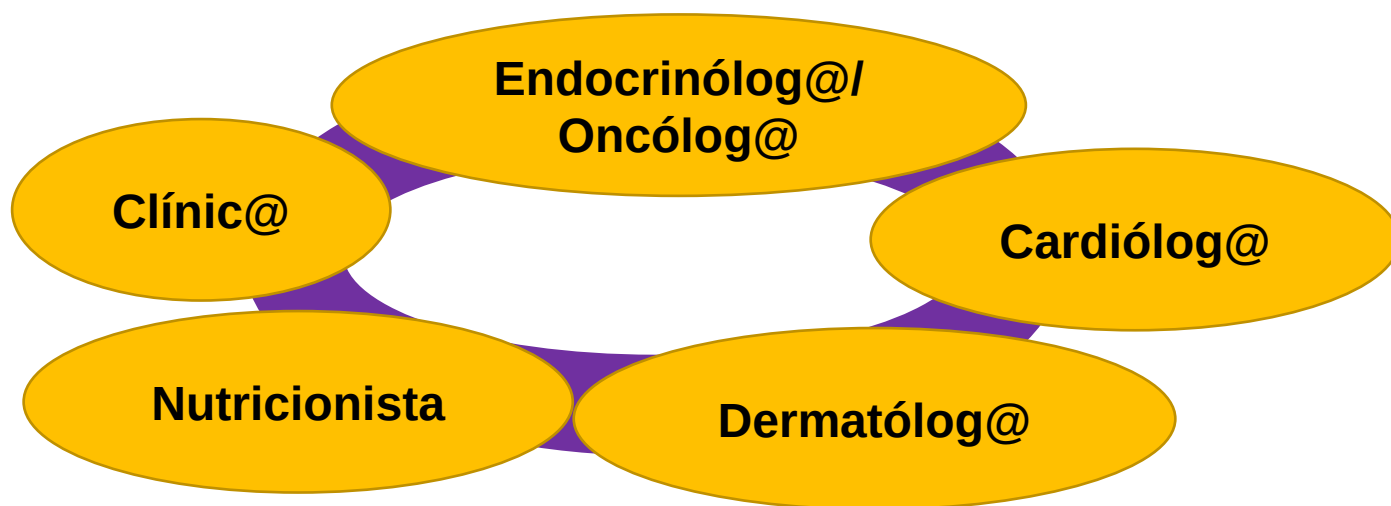
Trabajo original

**Guía práctica para el manejo de efectos adversos
por inhibidores multikinásas (sorafenib y
vandetanib) en pacientes con cáncer de tiroides
avanzado**



Fabián Pitoia*, Angelica Schmidt, Fernanda Bueno, Yamile Mocarbel, Fernando Jerkovich
y Erika Abelleira

División Endocrinología, Hospital de Clínicas «José de San Martín», Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina



Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Grado 1	Leve, asintomático u oligosintomático	Observar
Grado 2	Moderado Limita actividades instrumentales de la vida diaria (cocinar, hacer compras)	Tratamiento ambulatorio
Grado 3	Severo Limita actividades de cuidado personal (higiene, comer, cambiarse)	Requiere hospitalización. Suspensión y reinicio con dosis menor
Grado 4	Amenaza de vida	Requiere intervención urgente
Grado 5	Muerte por efecto adverso	

Síndrome mano-pie

Frecuencias:

Sorafenib: 76%

Lenvatinib: 32%

Medidas generales:

- Cremas/emolientes
- Remoción de callos, cremas con urea
- Calzado confortable
- Evitar el uso de agua caliente



Grado 1	Grado 2	Grado 3
Entumecimiento, hormigueo, parestesias, inflamación indolora, eritema	Inflamación dolorosa o eritema	Descamación húmeda, ulceración, ampollas o dolor severo
No requiere modificar dosis	Suspensiones transitorias/reducción de dosis IC dermatología	Suspensión y reinicio con menor dosis cuando mejora IC dermatología Tratamiento CTC tópicos



Hipertensión arterial

Frecuencias:

Sorafenib: 40%
Lenvatinib: 68%
(Grado 3: 42%)

Medidas generales:

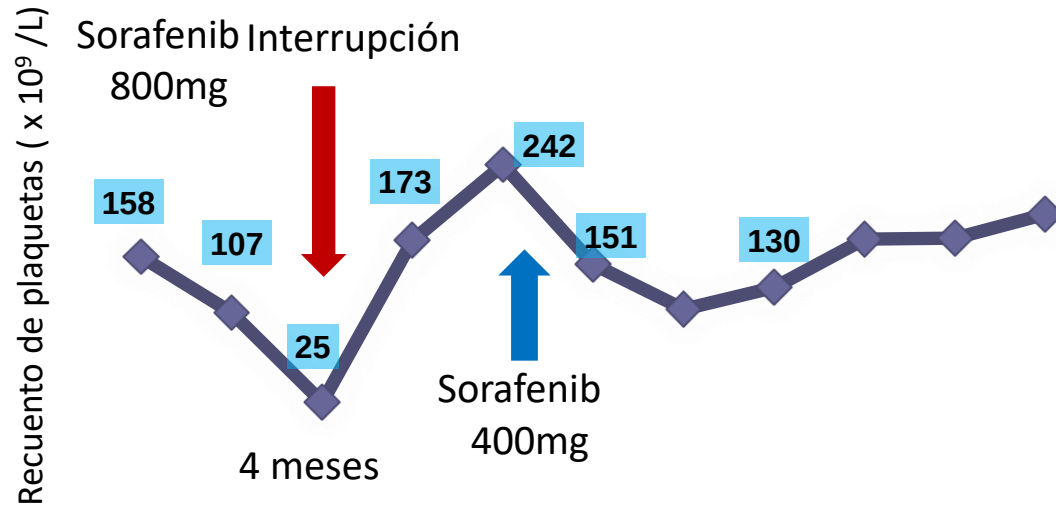
- Diagnóstico temprano, monitoreo estricto primeras semanas.
- Uso de objetivos de TA individualizados
- Manejo agresivo
- Drogas: IECA, ARA2, bloqueantes cálcicos, betabloqueantes

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Elevación transitoria (<24 h) en >20 mmHg TAD ó >140/90 mmHg si valores previos normales	Elevación persistente/recurrente >20 mmHg TAD ó >140/90 mmHg si valores previos normales	TA>160/100 Requiere >1 droga o tratamiento más agresivo	Amenaza de vida: síntomas neurológicos transitorios o permanentes, HTA maligna
No requiere modificar dosis Target: TA <140/90	No requiere modificar dosis de lenvatinib Inicio de monoterapia antihipertensiva Target: TA <140/90	Suspender lenvatinib hasta que la HTA mejore	Suspensión definitiva de lenvatinib Manejo en UCI

Rare complications of multikinase inhibitor treatment

Fabián Pitoia¹, Angélica Schmidt¹, Fernanda Bueno¹,
Erika Abelleira¹, Fernando Jerkovich¹

Plaquetopenia (sorafenib, mujer 70 años)



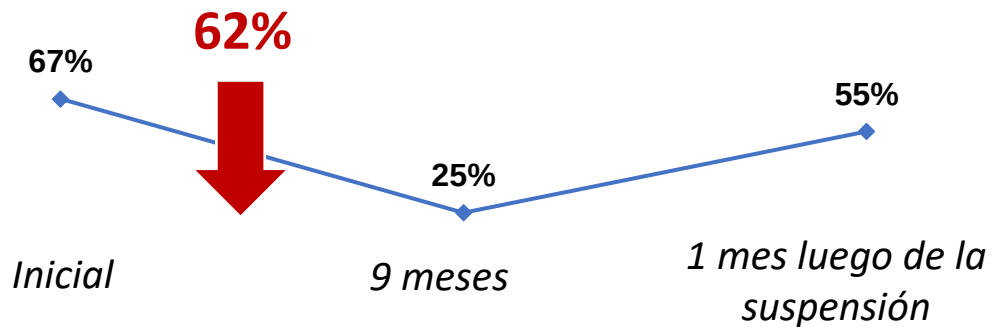
Úlcera vulvar (lenvatinib, mujer de 50 años)

A los 3 meses de tratamiento

Recidiva al tratar de progresar de 10 a 14mg



Disminución de la FEY (sorafenib, mujer de 50 años)



Proctitis hemorrágica (lenvatinib, hombre de 68 años)

Al mes 1 de tratamiento

Resolvió con interrupción de la dosis transitoria

No repitió con 24mg

Mensajes finales

- La decisión de iniciar inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con cáncer de tiroides refractario al radioyodo se basa en la tasa de progresión, la carga tumoral, localización de la enfermedad, y en una evaluación de los riesgos/beneficios teniendo en cuenta las preferencias del paciente.
- Los inhibidores multiquinasas aprobados por FDA (sorafenib, lenvatinib y cabozantinib) se asocian a mejoría en la sobrevida libre de progresión. No obstante, la mayoría de los pacientes desarrollan efectos adversos que son manejables en un equipo multidisciplinario
- La interrogación genómica ha revolucionado el manejo de estos pacientes, lo que permite el uso de terapias dirigidas que se caracterizan en general por ser más eficaces, con menor toxicidad.
- Los estudios moleculares y los inhibidores de tirosina quinasa no están ampliamente disponibles en Latinoamérica lo que implica un gran desafío en la práctica clínica

Agradecimientos

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

