



## Terapia del carcinoma diferenciado de tiroides avanzado y/o refractario a I131: uso de los TKI

**Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE**

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios  
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

### Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

### Agenda

- Epidemiología e impacto de refractariedad
- Ensayos clínicos
- Metanálisis
- Eventos adversos y su manejo
- Cuándo iniciarlos?

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

### Presentación del caso

- GGR, femenina de 61 años de edad, antecedente de HTA bien controlada y terapia reemplazo hormonal
- 2002: tiroidectomía izquierda por adenoma de células de Hurthle
- 2009: tiroidectomía derecha por carcinoma de células de Hurthle
  - 1 cm
  - Invasión extratiroidea a músculo

---

---

---

---

---

---

### Pregunta

- En este punto:
  1. No le dan ablación con I131
  2. Le darían ablación con I131 100 mCi
  3. Le darían ablación con I131 150 mCi
  4. Completaría estudios con PET

---

---

---

---

---

---

### Presentación (2)

- Mayo 2009: ablación con 100 mCi I131
  - Tiroglobulina preablación 43.5 ng/ml
- Mayo 2010:
  - Rastreo cuerpo entero negativo
  - US cuello: quiste tiroglosa de 7 mm
  - Tg 60.6 ng/ml, TSH 34 uUI/ml
- Octubre 2010:
  - Tg 105 ng/ml, TSH 0.05 uUI/ml
  - US cuello: quiste tiroglosa 8 mm

---

---

---

---

---

---

**Pregunta**

- Qué estudios complementarios le realizarían?

1. PET
2. TAC tórax sin contraste
3. TAC tórax con contraste
4. Gammagrafía ósea
5. Serie ósea metastásica

---

---

---

---

---

---

**Presentación (3)**

- Noviembre 2010:

- PET: foco captación región basal posterior del pulmón izquierdo y región posterior de mediastino
- TAC: varias adenopatías en mediastino prevascular, en ventana Ao pulmonar subcarinales y pretraqueales, menores de 10 mm. Nódulo en pulmón de contornos regulares en segmento anterior del LSI de 5.2x7 mm, otro en segmento inferior del LII de 5x5.2 mm y otro en segmento postero basal izquierdo de 9.5x7.5 mm

---

---

---

---

---

---

**Presentación (4)**

- Febrero 2011:

- TAC tórax sin cambios

- Setiembre 2011:

- TAC tórax aumento de tamaño de nódulos pulmonares previos y presencia de nuevos así como engrosamiento pleural posterior, sugestivo de progresión metastásica
- Biopsia de pleura positivo por metástasis

---

---

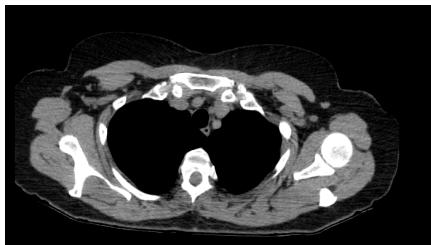
---

---

---

---

Setiembre 2011



---

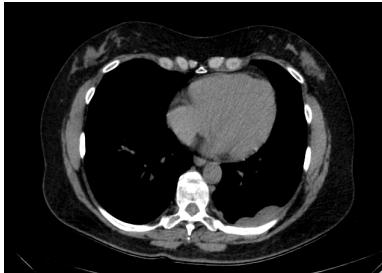
---

---

---

---

Setiembre 2011



---

---

---

---

---

Pregunta

- Qué harían en este punto?
1. Nueva dosis I131
  2. Referencia a oncología médica para quimioterapia
  3. Inhibidores de tirosin kinasa
  4. Observación ya que cursa asintomática

---

---

---

---

---

### Presentación (5)

- Noviembre 2011:
  - Tratamiento 200 mCi. Rastreo post dosis negativo.

---

---

---

---

---

### Cáncer diferenciado de tiroides avanzado y/o refractario

---

---

---

---

---

### CA tiroides

- Aproximadamente 10% de los pacientes van a desarrollar metástasis a distancia
- 1/3 de los pacientes con enfermedad avanzada tienen lesiones metastásicas con baja afinidad por yodo desde el momento de la presentación
  - Algunos lo desarrollan en el transcurso de la enfermedad
  - 2/3 siguen siendo ávidos por I131 y éste puede llevar a remisión de la enfermedad en 1/3 (imágenes negativas)
- 70% de los pacientes con metástasis óseas desarrollan un evento óseo relacionado

---

---

---

---

---

---

---

---

## Metástasis de DTC

- 2/3 tienen captación de I131
  - 42% resolución estructural
  - <10% resolución completa (bioquímica y estructural)
- Sobrevida >90% en pacientes jóvenes pero <50% en pacientes mayores
- Sobrevida <10% si no captan I131

Tuttle RM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:295

---



---



---



---



---



---

## Factores asociados a peor pronóstico

- Edad avanzada
- Alta afinidad por FDG
- Histología agresiva
- Pobre afinidad por I131
- Alto estadaje inicial

Turino D. Front Endocrinol. 2017;8:312

---



---



---



---

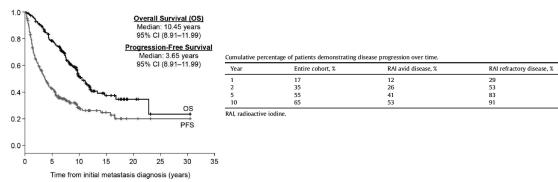


---



---

## Cohorte de 199 pacientes con metástasis pulmonares



Tuttle RM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:295

---



---



---



---



---



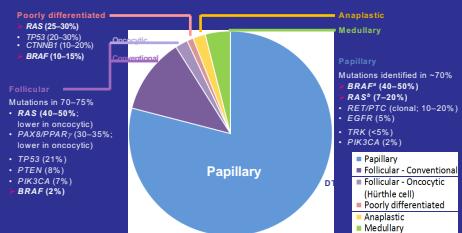
---

## Genética

- Ya está bien identificado la genética del tumor
- Cancer Genome Atlas Research Network
- Mayoría de tumores tienen activación de BRAF y RAS y oncoproteínas de fusión que involucran los receptores de tirosina kinase
- Los pobremente diferenciados y anaplásicos, hay mutaciones en el promotor TERT y se asoció a mutaciones BRAF y RAS
- Son tumores altamente vasculares
- Los tumores que tienen mutaciones concomitantes TERT and BRAF son los que tienen mayor mortalidad

Gulid ML. Clin Endocrinol. 2018;88:529

## Genetics of Differentiated Thyroid Cancer: aberrant intracellular signaling



\*BRAF mutations are mostly V600E; 1-2% are K601E and others  
†RAS includes N-, H-, and K-RAS (predominantly KRAS and HRAS codon 61)  
Nikiforov YE et al. Arch Pathol Lab Med 2011; 135:569-77; COSMIC database - Catalog of Somatic Mutations in Cancer

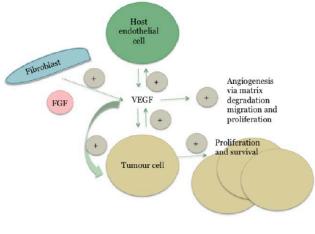
## FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with BRAF V600E mutation

[SHARE](#) [TWEET](#) [IN LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

On May 4, 2018, the Food and Drug Administration approved dabrafenib (TAFINLAR®, Novartis Pharmaceuticals Corp.) and trametinib (MEKINIST®, Novartis Pharmaceuticals Corp.) in combination for the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options.

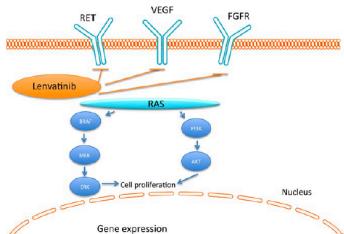
Approval was based on a nine-cohort, non-randomized trial, BRF117019 (NCT02034110) enrolling patients with rare cancers with the BRAF V600E mutation, including locally advanced, unresectable, or metastatic ATC with no locoregional treatment options. The overall response rate was 61% (95% CI: 39%, 80%) in 23 patients with ATC who were evaluable for response. The complete and partial response rates were 4% and 57%, respectively. Response duration was at least 6 months in 64% of responding patients.

## Papel del VEGF



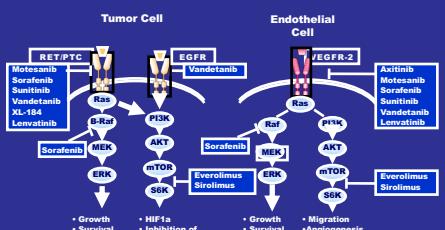
Guld ML. Clin Endocrinol. 2018;88:529

## Mecanismo molecular



Guld ML. Clin Endocrinol. 2018;88:529

## Targeting Cell Signaling in Thyroid Cancer



EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.  
Graphic adapted from Keele SM, et al. Clin Cancer Res. 2010;16:778-783.

## Inhibidores de multikinasa (MKI)

---

---

---

---

---

### TKI

#### • Sorafenib

- Inhibe VEGFR 1, 2, 3
- Inhibe PDGFR beta
- Inhibe Raf-1, RET, BRAF
- Estudio DECISION

#### • Lenvatinib

- Inhibe VEGFR 1, 2, 3
- Inhibe PDGFR alfa
- Inhibe FGFR 1-4
- Inhibe RET, KIT
- Estudio SELECT

Turino D. Front Endocrinol. 2017;8:312

---

---

---

---

---

## Sorafenib: DECISION

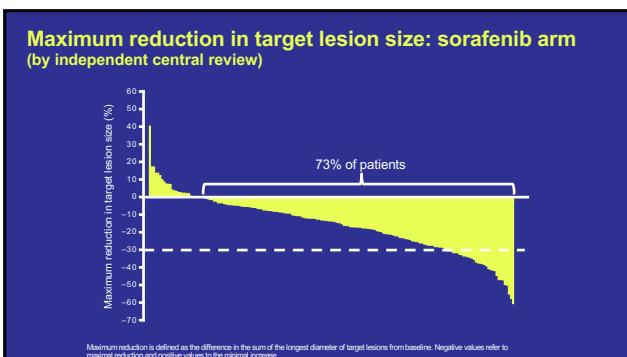
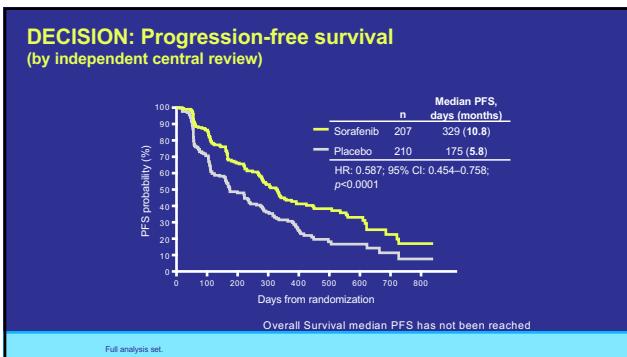
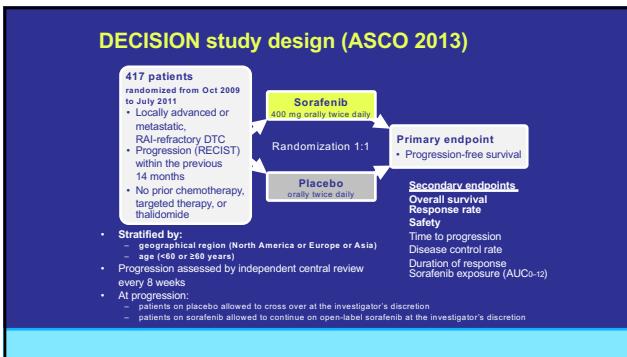
---

---

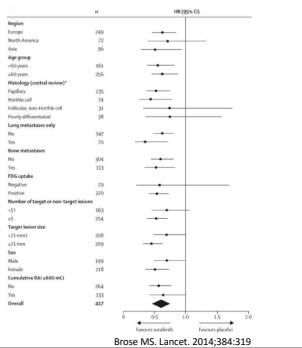
---

---

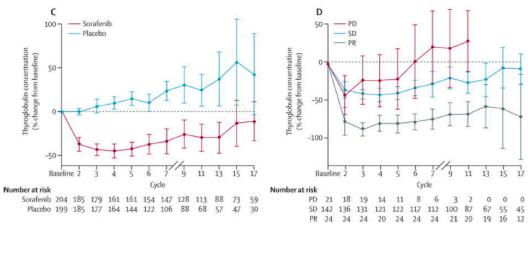
---



## Análisis de subgrupos



## Comportamiento de tiroglobulina



## Algunas consideraciones

- No hubo diferencias en mortalidad dado que el 71.4% del grupo placebo pasaron a recibir sorafenib open label
- Al final del estudio no se había alcanzado la mediana de mortalidad
- Respuesta parcial 10.2 meses
- Enfermedad estable >4 semanas se observó en 74% y >6 meses 41.8%
- Tiempo para progresión 11.1 meses vs 5.7 meses

Brose MS. Lancet. 2014;384:319

## DECISION: análisis de subgrupos

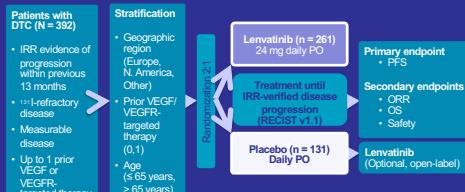
- Respuesta fue uniforme entre los diferentes subgrupos
- En lesiones cuyo diámetro mayor fue <1.5 cm respuesta clínica fue menos significativa
  - Vigilancia activa hasta tener un volumen tumoral mayor?
  - Los pacientes que pasaron a tratamiento activo (desde placebo) tuvieron respuestas similares por lo que no habría inconveniente en retrasar el inicio de la terapia
- Aún en pacientes tuvieron progresión inicial, el PFS fue de 6.7 meses

Matrone A. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:319

## Estudio SELECT

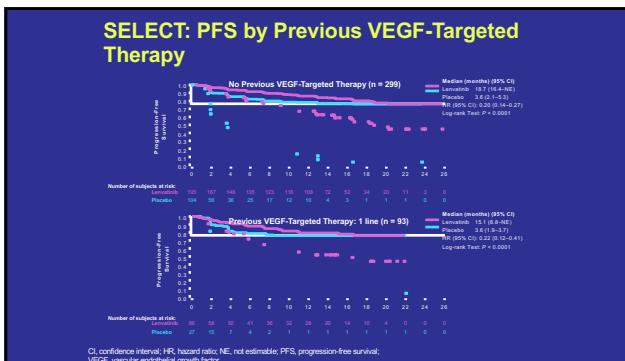
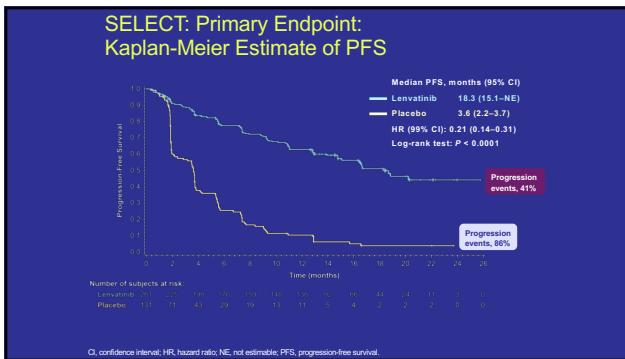
### SELECT: Study Schema

Global, randomized, double-blind, phase 3 trial

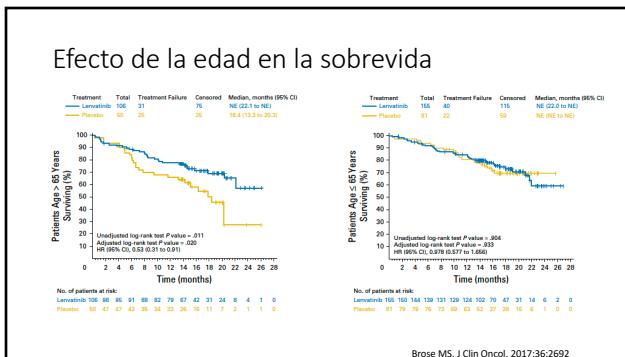


DTC, differentiated thyroid cancer; IRR, independent radiologic review; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PO, by mouth; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; VEGF/VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

Presented by: Martin Schiumberger, MD

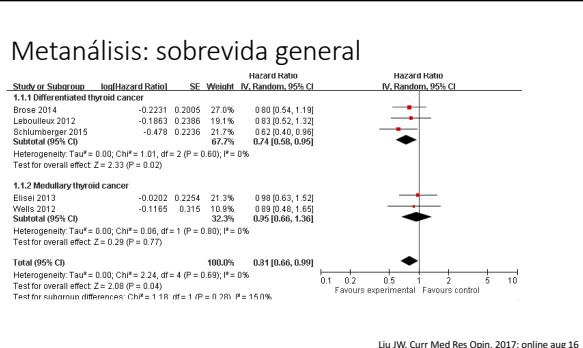


Outcome	Levamisole (N = 263)	Placebo (N = 131)	Hazard Ratio†	Odds Ratio (95% CI)
<b>Progression-free survival</b>				
Primary analysis, IRR and ITT populations‡				
Median — (% 95% CI) — mo	18.3 (15.1–NE)	3.6 (2.2–3.7)	0.21 (0.14–0.31)§	
Rate — (% 95% CI)				
6 mo	77.5 (71.7–82.3)	25.4 (18.0–33.6)		
12 mo	63.0 (56.5–68.9)	10.5 (5.7–16.9)		
18 mo	51.1 (43.3–58.3)	3.8 (1.1–9.2)		
24 mo	44.3 (35.1–53.1)	NE		
<b>Prespecified sensitivity analyses</b>				
Investigator assessment, ITT population — mo				
Median	16.6	3.7		0.24 (0.16–0.35)§
95% CI	14.8–NE	3.5–5.4		
IRR population — mo¶				0.22 (0.15–0.32)§
Median	16.6	3.6		
95% CI	14.8–20.3	2.2–3.7		
<b>Secondary efficacy end points</b>				
Overall survival, RPSIT adjusted, ITT population				
Median (95% CI) — mo	NE (22.0–NE)	NE (14.3–NE)		0.62 (0.40–1.00)¶
Rate, RPSIT adjusted — % (95% CI)				
6 mo	90.7 (86.4–93.7)	55.3 (78.0–90.4)		
12 mo	81.6 (76.2–85.8)	70.0 (57.1–79.7)		
18 mo	72.3 (65.7–77.9)	63.0 (44.3–76.9)		
24 mo	58.2 (46.0–68.6)	NE		

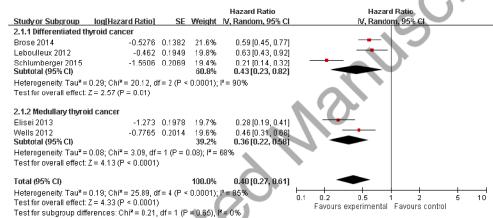


## Resultados

- PFS 18.7 meses en pacientes que no recibieron TKI previo y 15.1 meses en los que sí recibieron
  - Los adultos mayores y los que tenían CA folicular tuvieron un aumento significativo de OS comparado con pacientes más jóvenes y los que tenían CA papilar

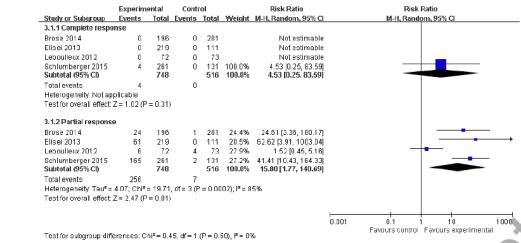


## Metanálisis: sobrevida libre de progresión



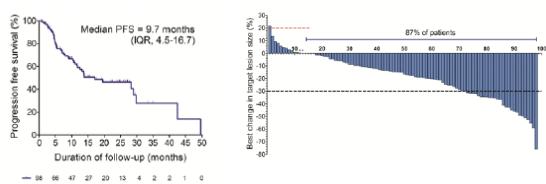
Liu JW. Curr Med Res Opin. 2017; online aug 16

## Metanálisis: respuesta objetiva



Liu JW. Curr Med Res Opin. 2017; online aug 16.

## Respuesta en la vida real: Corea



Kim M. Thyroid. 2017

### Respuesta en la vida real: Corea

Disease response	N (%)
Complete response (CR)	0
Partial response (PR)	25 (25%)
Stable disease (SD) ≥ 6 months	41 (42%)
Disease control rate*	66 (67%)
Disease control duration†	N (%)
<6 months	37 (38%)
6–12 months	24 (25%)
12–18 months	14 (14%)
18–24 months	5 (5%)
≥24 months	18 (18%)
Disease control (PR or SD) ≥ 6 months	61 (62%)

Kim M. Thyroid. 2017

### Predictores de respuesta en Corea

- Asociado a mayor tiempo libre de progresión:
  - Sin síntomas asociados a las metástasis refractarias
  - Pacientes con metástasis pulmonar vs otras metástasis
  - Dosis de mantenimiento >600 mg
  - Reducción de tiroglobulina >60%
- En análisis multivariado, sólo dosis >600 mg fue predictor de PFS

Kim M. Thyroid. 2017

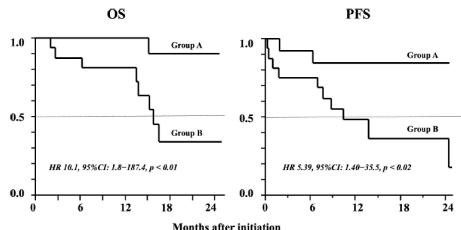
### Factores predictores de respuesta a lenvatinib

Factors	PFS			OS		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age (>65 years)	1.77	0.55–6.64	ns	3.06	0.74–20.56	ns
Gender (male)	1.50	0.40–5.00	ns	2.33	0.27–8.90	ns
Histology (follicular)	0.94	0.21–3.26	ns	1.17	0.25–4.47	ns
Tg doubling time	0.85	0.48–1.20	ns	1.02	0.61–1.41	ns
TL (other than lung)	1.37	0.39–4.66	ns	1.93	0.47–7.48	ns
Symptom present (yes)	5.39	1.40–35.5	<0.02	10.06	1.57–187.4	<0.01
Tumor size (-median)	1.20	0.37–3.86	ns	1.17	0.29–4.50	ns

PFS, progression free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; Tg, thyroglobulin; TL, target lesion

Sugino K. Endocrine J. 2018;65:299

### Evolución según presencia de síntomas



Sugino K. Endocrine J. 2018;65:299

### Costo efectividad en Estados Unidos

Strategy	Cost, \$	Incremental cost, \$	QALYs	Incremental QALYs	ICER, \$/QALY
Placebo	139,695		0.71		
Sorafenib	159,948	16,253	0.96	0.25	64,067
Lenvatinib	165,487	9539	1.34	0.38	25,275
Lenvatinib versus placebo	165,487	25,792	1.34	0.63	40,869

ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year.

Wilson J. Thyroid. 2017;27:1043

### Cómo escoger entre lenvatinib y sorafenib?

- Por el efecto antiangiogénico, el efecto del lenvatinib en reducción del tamaño tumoral es más rápido
  - Favorable en circunstancias donde hay necesidad rápidamente de reducir el volumen tumoral, p.e. una lesión vertebral que comprime vértebra
  - Desfavorable cuando puede inducir fistula, p.e. en infiltración de esófago o tráquea
- Comorbilidades, p.e. HTA
- Disponibilidad

Matrone A. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:319

## Eventos adversos y su manejo

Sorafenib (N = 207)		Lenvatinib (N = 201)			
All grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	All grades (%)	Grade ≥ 3 (%)		
Hand-foot skin reaction	76.5	20.3	Hypertension	67.8	41.8
Diarrhea	69.0	5.3	Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) increase*	61.5	—
Alopecia	67.1	—	Dermatite	59.4	8
Rash/desquamation	50.2	4.8	Fatigue	59.0	9.2
Itching	49.9	6.8	Anorexia	50.2	5.4
Weight loss	46.9	5.8	Weight loss	46.4	9.6
Hypertension	40.6	9.7	Nausea	41.0	2.3
Serum TSH increase*	33.3	—	Stomatitis	35.6	4.2
Anorexia	31.9	2.4	Hand-foot skin reaction	31.8	3.4
Oral mucositis	23.2	1	Pruritus	31	10
Pruritis	21.3	1	Vomiting	28.4	1.9
Nausea	20.0	0	Hypothyroid	27.6	2.7
Headache	17.9	0	Dysphoria	24.1	1.1
Cough	15.5	0	Arthralgia	18	0
Conjunctivitis	15	0	Dysgeusia	16.9	0
Dyspnea	14.5	4.8	Paresthesia	16.1	0.4
Neuropathy (sensorial)	14.5	1	Constipation	14.6	0.4
Abdominal pain	14	1.4	Myalgia	14.6	1.5
Pain (sites)	13.5	0.5	Dry mouth	13.8	0.4
Dermatology (other)	13	1	Upper abdominal pain	13	0
Voice changes	12.1	0.5	Abdominal pain	11.5	0.4
Fever	11.5	1.5	Periorbital edema	11.1	0.4
Vomiting	11.1	0.5	Alopecia	11.1	0
Back pain	10.6	1	Dyspepsia	10	0
Pain (other)	10.0	0.5	Ocular conjunctival pain	10	0.4
Pain (throat, pharynx, larynx)	10.1	0	GfC prolongation	8	1.5
Hypocalcemia	10.8	9.2	Hypocalcemia	6.9	2.7
Increased ALT	12.6	2.9	Arterial thromboembolic effects	5.4	2.7
Increased AST	11.1	1			

\*More than 0.5 μU/L.

Turing D. *Front Endocrinol*. 2017;8:312.

## Experiencia en la vida real: Corea

Adverse events	Any grade (n, %)	Grade 3–4 (n, %)	Withdrawal (n, %)
Any treatment-related adverse effect	93 (95)	40 (41)	13 (13)
Hand-foot skin reaction	74 (76)	20 (20)	3 (3)
Diarrhea	46 (47)	1 (1)	0
Alopecia	30 (31)	0	0
Rash or desquamation	32 (33)	3 (3)	0
Mucositis	26 (27)	3 (3)	0
Hypertension	31 (32)	2 (2)	0
Abdominal pain	2 (2)	0	0
Hemoptysis	3 (3)	1 (1)	1 (1)
General weakness	29 (30)	7 (7)	2 (2)
Headache	2 (2)	0	0
Neutropenia	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Tracheoesophageal fistula	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Empyema	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Anorexia/nausea	7 (7)	1 (1)	0
Secondary malignancy	2 (2)	2 (2)	2 (2)

Kim M. *Thyroid*. 2017

## Cómo manejar eventos adversos

- La mayoría son leves-moderados
- Ver un poco más seguidos los primeros 2 meses
- Reportar eventos adversos desde un inicio
- Reducción de dosis
- Suspensión de dosis por unos días

Gaid ML. Clin Endocrinol. 2018;88:529

---



---



---



---



---



---

## Manejo de eventos adversos

- Síndrome de manos-pies
  - Cremas basados en urea
- Traqueoscopía o esofagoscopía para valorar invasión en enfermedad localmente avanzada
- ECG con medición de QT
- Hipotiroidismo y aumento de requerimientos de LT4
- En toxicidad grado 3-4, suspender o reducir fármaco hasta bajar a toxicidad grado 1

Matrone A. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:319

---



---



---



---

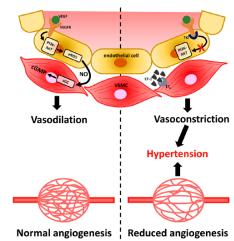


---



---

## Hipertensión como EA



- VEGF:
  - Vasodilatación de arteriolas y vénulas
- Usualmente ocurre en las primeras 6 semanas
  - Por lo tanto medir de cerca en las primeras semanas
  - Al menos una vez por semana
- Otros:
  - Menor producción de ON
  - Aumento de ET-1
  - Menor capilaridad y aumento de RVP

Ancker OV. Int J Mol Sci. 2017;18:625

---



---



---



---



---



---

### Tratamiento de HTA

- Contraindicado verapamilo o diltiazem
  - Se metabolizan por CYP3A4 e interactúan con MKI
- Donantes de óxido nítrico?
- No hay recomendaciones específicas y se debe manejar con el esquema habitual
- Algunos hacen de manera concomitante proteinuria
  - Favorecer moduladores del SRAA

Ancker OV. Int J Mol Sci. 2017;18:625

---



---



---



---



---



---



---



---

### Mecanismos de hipotiroidismo

- En pacientes con tiroides
  - Tiroiditis “vascular”
  - No mecanismo autoinmune
  - Predictor de respuesta terapéutica
- Pacientes tiroidectomizados
  - Menor expresión de MCT8 para transporte cerebral de T3 y T4
  - Aumento de deyondas tipo 2
  - Disfunción hipotálamo-hipófisi-tiroideas
  - Menos aclaramiento de TSH por menor endocitosis de glicoproteínas en hígado (que es dependiente de tirosin kinasa)
  - MKI puede interferir en la heterodimerización entre receptores de ácido retinoico y receptores de hormonas tiroideas

Druil D. Ann Endocrinol. 2018; online

---



---



---



---



---



---



---



---

### Qué hacer cuando deja de responder?

---



---



---



---



---



---



---



---

## Cambiar a otro TKI?

---



---



---



---



---



---

## Switch a lenvatinib

- PFS 18.7 meses en pacientes que no recibieron TKI previo y 15.1 meses en los que sí recibieron
- Los adultos mayores y los que tenían CA folicular tuvieron un aumento significativo de OS comparado con pacientes más jóvenes y los que tenían CA papilar

---



---



---



---



---



---

## Sunitinib

Table 1 Baseline features and clinical outcome of patients subjected to sequential treatment sorafenib-sunitinib

Parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender	F	F	M
Age at diagnosis (years)	56	63	55
Anat. pathology	Follicular	Papillary, classic variant	Papillary, classic variant
Stage	III	IV	III
ECOG status at the beginning of treatment	2 (2)	1 (2)	1 (1)
Sorafenib (Sunitinib)			
Site of metastases before starting TKI's treatment	Lymph nodes (cervical and mediastinal), lung, liver, bone	Relapse in thyroid bed, cervical lymph nodes, lung	Mediastinal lymph nodes, lung
Time up since TKIs treatment (months)	41	38	35
Reasons for sorafenib failure	Disease progression	Disease progression	Unretractable toxicity (hand-foot syndrome)
Radiological response (according to RECIST)	SD (SD)	PR (PR)	SD (SD)
Sorafenib (Sunitinib)			
PFS (months)	9 (16)	11 (18)	14 (17)
Sorafenib (Sunitinib)			

F female, M male, SD stable disease, ECOG eastern cooperative oncology group, PR partial response PFS progression-free survival

Marotta V. Endocrine. 2015;49:854

---



---



---



---

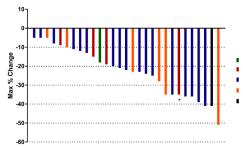


---



---

## Sorafenib + temsirolimus



- 58% enfermedad estable
- 22% respuesta parcial
- 38% de los que no recibieron terapia sistémica previa tuvieron respuesta parcial vs 10%
- PFS a 1 año 30.5%
- Sobrevida promedio 24.6 meses
- Toxicidad: perforación de visceras, fatiga excesiva, neumonitis

Sherman EJ. Cancer. 2017;123(21):4114

## Qué hacer si hay progresión?

- Suspender tratamiento?
- El argumento es que crece más rápido
- Se ha visto que >80% de los vasos se destruyen durante la terapia con TKI pero hay una rápida revascularización cuando se suspenden
  - En modelos animales, después de 1 semana de haberlo suspendido el tumor está totalmente revascularizado
  - Por lo tanto se prefiere reducción de dosis antes de suspensión

Matrone A. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:319

## Adultos mayores

- Mayor frecuencia de enfermedad refractaria en >65 años
- En >45 años, enfermedad tiende a ser más agresivo y hay mayor tasa de recurrencia que en aquellos más jóvenes
- Mayor probabilidad de mutaciones BRAF en >60 años
- Observación?
- Radioterapia
- Sobrevida con lenvatinib un poco menor en >65 años vs <65 años (16.7 vs 20.2 meses)
- Mayor riesgo de reacciones adversas grado III

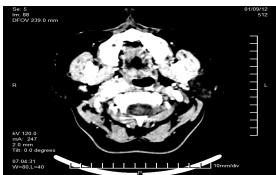
Gosain R. Curr Oncol Rep. 2018;20:82

### Caso #2



Table 2. Thyroglobulin and TSH levels during the evolution and management of the patient			
Date	Thyroglobulin (ng/mL)	TSH (mU/L)	Observation
March 17th 2010	682	0.248	Post Surgery
June 18th 2010	274	0.033	Post I131 100 mCi
March 3 2011	410	0.020	Post I131 200 mCi
June 22th	297	0.007	Post nephrectomy
September 28th 2011	317	0.01	Before Radiotherapy
August 17th	236	0.006	Post radiotherapy
May 7 2013	196	<0.004	
November 15th 2013	146	0.011	
May 3 2014	53.1	0.012	
October 23 2014	92.2	0.006	

### Caso #2



Case Report

#### UNUSUAL PAPILLARY THYROID CANCER METASTASES TO KIDNEY AND PHARYNX: A CASE REPORT

Chih-Hao Chen-Ku, MD, FACE; Bryn Roldan, MD<sup>2</sup>

Cuándo iniciarlos?

### Cuándo iniciarlos?

- Este es un punto controversial
- Como todo en medicina... balance riesgo/beneficio
- DECISION
  - Subgrupo de pacientes con lesiones >1.5 cm mejor respuesta
- Lenvatinib
  - Pacientes asintomáticos mejor respuesta

---



---



---



---



---



---

### Cuándo iniciararlo?

- Enfermedad progresiva por RECIST en 12-14 meses
- Según ATA, crecimiento de más de 20% por RECIST (suma de diámetros mayores de las lesiones blanco) en un período de 6 meses
- Qué hacer en el paciente asintomático?
- Estudio RIFTOS
  - No intervencional para valorar el uso de MKI en pacientes asintomáticos con enfermedad progresiva
  - Ver en qué momento se vuelven sintomáticos
  - Cohorte 1: los que iniciaron MKI
  - Cohorte 2: los que no iniciaron MKI

---



---



---



---

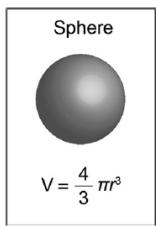


---



---

### Crecimiento exponencial



Diameter (cm)	Volume (cm³ or mL)
0.5	0.07
1.0	0.5
1.5	1.8
2.0	4.2
2.5	8.2
3.0	14.1
3.5	22.5
4.0	33.5

---



---



---



---

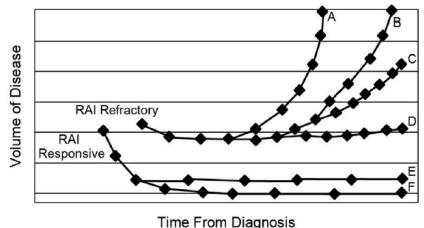


---



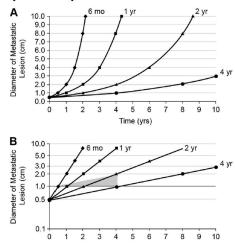
---

### Patrones de comportamiento de las metástasis



Tuttle RM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:295

### Tasa de crecimiento de la metástasis proyectado para pasar de 0.5 cm a 8 cm

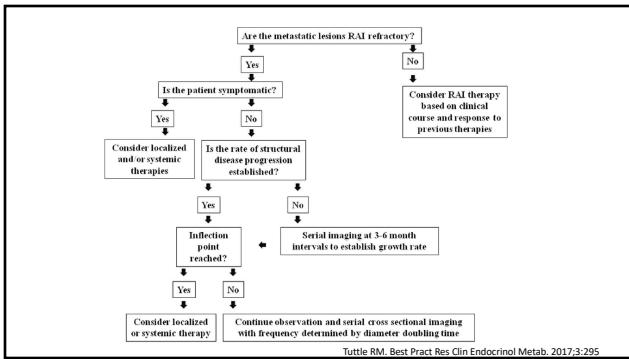


Tuttle RM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:295

### Punto de inflexión

- En general se considera 1 cm
  - Criterio de inclusión de la mayoría de los estudios
- En general entre más rápido el tiempo de doblamiento del tumor, más rápido se alcanza el punto de inflexión

Tuttle RM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:295



### Cuando iniciar tratamiento?

- Síntomas asociados al tumor como disnea y caquexia
- Metástasis líticas que se pueden beneficiar de bifosfonatos o denosumab
- Lesiones metastásicas que pueden ser tratadas con medidas locales
- Pacientes con altos volúmenes tumorales a pesar de tener tamaños <1 cm

Diameter doubling times and tumor diameters that should prompt consideration for multitargeted kinase inhibitor therapy.			
Diameter doubling time, years	Corresponding increase in maximum diameter per year, %	Diameter of metastatic focus that should prompt consideration for initiation of multitargeted kinase inhibitor therapy, cm	Corresponding tumor volume, mL
<1	100	≈ 1.0	0.5
1–2	40–100	1.0–1.5	0.5–1.8
2–4	20–40	1.5–2.0	1.8–4.2
>4	<20	Usually not indicated	—

Tuttle RM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:295

## Quiénes son candidatos a TKI?

Relationship between percentage increase in largest tumor diameter and corresponding diameter doubling time.

Increase in largest tumor diameter per year, %	Size of metastatic focus, cm (1 cm in diameter at baseline)	Corresponding diameter doubling time, years
20%	1.2	3.8
30%	1.3	2.7
40%	1.4	2.1
50%	1.5	1.7
75%	1.8	1.2
100%	2.0	1.0

Tiempo de doblamiento menor a 2-4 años serían tributarios de tratamiento

Tuttle RM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;3:295

## Recomendaciones de grupo de expertos de Centro América y República Dominicana sobre manejo del carcinoma diferenciado de tiroides

### Participantes



Pregunta 11: Cual es el rol de la quimioterapia en el manejo del carcinoma de tiroides diferenciado metastásico?

---

---

---

---

---

---

Pregunta 12: Cuál es la definición de enfermedad refractaria a I131?

---

---

---

---

---

---

#### Enfermedad refractaria

##### Criterios mayores

- Ausencia de captación de iodo radioactivo en el momento inicial del diagnóstico de metástasis a distancia o recurrencia loco regional.
- Pérdida progresiva de la captación del iodo después de varias terapias con iodo.
- Evidencia de varios focos de metástasis a distancia, algunos con captación de iodo y otros sin captación de iodo en el rastreo corporal total.
- Progresión del tumor a pesar de terapia adecuada con iodo 131.

##### Otros criterios (menores a tener en consideración)

- Dosis acumuladas de I131 mayor a 600 mCi.
- Tumores primarios no resecables.
- Histologías agresivas: (insular, células de Hürthle, pobremente diferenciado).

---

---

---

---

---

---

Pregunta 13: Cuál es el manejo de la enfermedad metastásica refractaria a I131?

---

---

---

---

---

- muchos de estos pacientes aún con enfermedad metastásica pueden cursar asintomáticos o indolentes durante meses o años. Por lo tanto, si presenta enfermedad estable (sin progresión), lo más aconsejable es tener una conducta expectante y monitorizar el paciente, a menos que características particulares de la enfermedad y/o del paciente ameriten una conducta más proactiva
- Enfermedad refractaria resecable debe resecarse
- Para enfermedad refractaria irrecesable y que se pueda radiar debe irradiarse.

---

---

---

---

---

#### Inhibidores de tirosin kinasa

- Si reúne todos los siguientes criterios:
  - ECOG 0-2
  - enfermedad metastásica que es refractaria a I131
  - al menos una lesión medible por TAC o resonancia magnética que muestre enfermedad progresiva por criterios radiológicos RECIST en un período de 12 meses ó menos y/o enfermedad sintomática
  - función renal, hepática y de médula ósea normal.

---

---

---

---

---

## Evolución del caso #1

---

---

---

---

---

## Presentación (5)

- Noviembre 2011:
  - Tratamiento 200 mCi. Rastreo post dosis negativo.
- Marzo 2012: inició sorafenib 400 mg bid, con lo que las lesiones pulmonares redujeron de tamaño y se adelgazó la pared posterior del pulmón izquierdo (pasó de 20 a 14 mm)
- Diarrea leve, lesiones en manos y pies, fatiga
- Noviembre 2013: absceso en glúteos
  - TAC tórax: enfermedad estable
  - Tg 7263 ng/ml, TSH 0.01 uU/l/ml

---

---

---

---

---

## Presentación (6)

- Mayo 2014:
  - Tg 8247 ng/ml, TSH 0.01 uU/l/ml
- Julio 2014:
  - TAC tórax: engrosamiento nodular pleural izquierdo asociado a nódulos en la cisura, ha aumentado respecto a estudio previo ya que en la zona de mayor grosor mide 24 mm, 28 mm a nivel posterior basal
  - Tg 4814 ng/ml

---

---

---

---

---

### Presentación (7)

- Enero 2015: la disnea ha progresado, ahora usa un concentrador de oxígeno en algunas ocasiones
  - Tg 8516 ng/ml
- Continúa con sorafenib

---

---

---

---

---

---

### Pregunta

- Qué harían en estos momentos?
- 1. Valorar quimioterapia con oncología médica
- 2. Cambiar por otro inhibidor de tirosin kinasa
- 3. Suspender toda terapia y referir a cuidados paliativos
- 4. Nueva dosis de I131

---

---

---

---

---

---

### Conclusiones

- Afortunadamente carcinoma diferenciado de tiroides avanzado y/o refractario corresponde a una minoría de pacientes
- Los MKI pueden ser una opción que mejora la sobrevida libre de enfermedad
- No está tan claro cuándo iniciarlos sobre todo si el paciente está asintomático
- Manejo de eventos adversos
- Qué hacer en caso de progresión?

---

---

---

---

---

---

## Preguntas...

[chenku2409@gmail.com](mailto:chenku2409@gmail.com)

Puede descargar la  
presentación en:



[www.EndoDrChen.com](http://www.EndoDrChen.com)

---

---

---

---

---

---