Cáncer de tiroides: panorama actual y sus retos

Dr. Chih Hao Chen Ku
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios,
Caja Costarricense de Seguro Social
Departamento de Farmacología y Toxicologí Clínica,
Universidad de Costa Rica

NUEVAS OPORTUNIDADES

Agenda

- Actualización en carcinoma no diferenciado de tiroides
- Epidemiología del carcinoma diferenciado de tiroides
- Estratificación de riesgo de mortalidad
- Estratificación de riesgo de recurrencia
- Cuándo tratar con I131?
- Cómo hacer el seguimiento?

NUEVAS OPORTUNIDADES

Carcinoma no diferenciado de tiroides

NUEVAS OPORTUNIDADES

Introducción

- La incidencia sigue siendo mucho mayor en carcinoma diferenciado de tiroides comparado con anaplásico y medular de tiroides
- Hay avances también en el manejo de estas otros 2 varaintes de cáncer de tiroides

NUEVAS OPORTUNIDADES

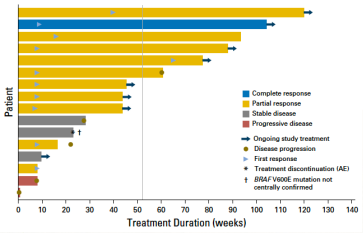
Metanálisis vandetanib en carcinoma medular de tiroides

	Pooled rate [95% confidence intervals (95% CI)]	I_2 index (95% CI)	Egger's test (95% CI)	*p*
Complete response	0.07% (0.007–0.2)	0% (0–53)	0.14 (−0.15 to 0.44)	0.296
Stable disease	47% (42–51)	45% (0–72)	0.47 (−1.69 to 2.63)	0.628
Objective response rate	35% (31–40)	71% (33–83)	−0.51 (−3.52 to 2.48)	0.701
Disease control rate	83% (80–86)	69% (27–82)	−0.98 (−3.66 to 1.70)	0.422
Partial response	35% (31–40)	73% (40–84)	0.33 (0.24–0.43)	0.755
Progressive disease (PD)	14% (11–17)	61% (1–79)	0.59 (−1.84 to 3.01)	0.593
PD as reason for discontinuation of Vandetanib	30% (26–35)	65% (0–83)	−0.7 (−4.91 to 3.50)	0.685

NUEVAS OPORTUNIDADES

Trimboli P. Front Endocrinol. 2018;9:224.

Anaplásico con BRAFV600e positivo: daprafenib + trametinib



NUEVAS OPORTUNIDADES

Subbiah V. J Clin Oncol. 2017;36:7

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

SHARE | TWEET | 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.

NUEVAS OPORTUNIDADES

Carcinoma diferenciado de tiroides

NUEVAS OPORTUNIDADES

Cambio en la incidencia 2009-2015

Males

Site	Current trend 5-year AAPC (95% CI)	P	Rate ratio Male/Female	Delay-adjusted incidence rates per 100,000
Prostate	-6.1 (-8.0 – -4.2)	<.001	—	113.2
Lung and bronchus	-2.6 (-2.8 – -2.5)	<.001	1.4	71.4
Colon and rectum	-1.5 (-2.3 – -0.6)	.001	1.3	45.9
Urinary bladder	-0.9 (-1.1 – -0.8)	<.001	4.1	36
Melanoma of the skin	2.3 (2.0 – 2.5)	<.001	1.6	27.9
Non-Hodgkin lymphoma	-0.3 (-0.5 – -0.1)	.02	1.5	23.4
Kidney and renal pelvis	1.5 (1.1 – 1.9)	<.001	1.9	22.6
Leukemia	0.7 (-0.3 – 1.6)	.14	1.6	18.9
Oral cavity and pharynx	1.2 (1.0 – 1.5)	<.001	2.8	18
Pancreas	1.0 (1.0 – 1.1)	<.001	1.3	14.6
Liver and intrahepatic bile duct	2.7 (2.1 – 3.3)	<.001	2.9	12.7
Stomach	-0.6 (-1.0 – -0.3)	.001	2.0	9.2
Myeloma	1.3 (0.1 – 2.5)	.04	1.5	8.8
Esophagus	-0.5 (-1.5 – 0.5)	.31	4.5	8
Brain and other nervous system	-0.6 (-0.9 – -0.2)	.003	1.4	7.8
Thyroid	1.9 (0.9 – 2.8)	.001	0.3	7.4
Larynx	-2.3 (-2.5 – -2.2)	<.001	4.5	5.9

NUEVAS OPORTUNIDADES

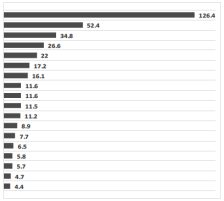
Ward E et al. J Natl Cancer Inst. 2019; May 30.

Cambio en la incidencia 2009-2015

Females

Site	Current trend 5-Year AAPC (95% CI)	P
Breast	0.4 (0.2 – 0.7)	.001
Lung and bronchus	-1.2 (-1.4 – -1.0)	<.001
Colon and rectum	-1.0 (-1.6 – -0.5)	<.001
Corpus and uterus, NOS	1.2 (1.1 – 1.3)	<.001
Thyroid	1.0 (-0.4 – 2.3)	.17
Melanoma of the skin	1.7 (1.3 – 2.2)	<.001
Non-Hodgkin lymphoma	-0.5 (-0.7 – -0.3)	<.001
Ovary	-1.5 (-1.6 – -1.4)	.009
Kidney and renal pelvis	0.5 (0.2 – 0.9)	<.001
Leukemia	0.9 (0.7 – 1.1)	<.001
Pancreas	1.0 (0.9 – 1.1)	<.001
Urinary bladder	-0.8 (-1.0 – -0.6)	<.001
Cervix uteri	0.5 (-0.9 – 1.9)	.52
Oral cavity and pharynx	0.7 (0.5 – 1.0)	<.001
Myeloma	1.4 (0.6 – 2.1)	.002
Brain and other nervous system	-0.2 (-0.4 – -0.1)	.007
Stomach	0.0 (-0.6 – 0.5)	.89
Liver and intrahepatic bile duct	3.8 (3.5 – 4.0)	<.001

Delay-adjusted incidence rates per 100,000

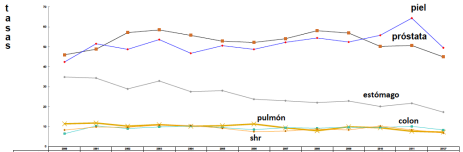


NUEVAS OPORTUNIDADES

Ward E et al. J Natl Cancer Inst. 2019; May 30.

Incidencia en Costa Rica: hombres

Incidencia por tumores malignos más frecuentes en hombres según año. Costa Rica. 2000-2012* (tasa ajustadas por 100.000 hombres)



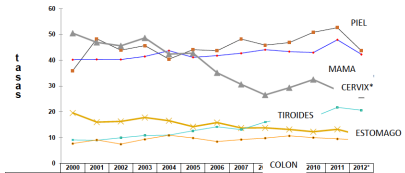
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*
piel	35,99	48,3	43,88	45,68	48,41	44,11	43,69	48,19	45,67	49,63	50,82	52,61	43,66
próstata	42,8	40,8	42,8	42,8	42,1	43,8	42,8	42,8	42,8	42,8	42,1	42,8	42,8
estómago	42,8	42,8	42,8	42,8	42,8	42,8	42,1	42,8	42,8	42,8	42,1	42,8	42,8
pulmón	12,8	13,8	12,8	12,8	12,1	12,1	12,8	13,8	13,8	13,8	13,8	12,8	13,8
colon	12,8	12,8	12,1	12,1	12,8	12,1	12,8	12,8	12,8	12	12,8	12,8	12,8
shr	12,1	11	10,8	10,8	10,8	11,1	10,8	11,8	11,8	11,8	10,8	10,8	10,1

NUEVAS OPORTUNIDADES

Fuente: Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud de Costa Rica

Incidencia en Costa Rica: mujeres

Incidencia por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año. Costa Rica. 2000-2012*. (tasas ajustadas por 100.000 mujeres)



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*
piel	35,99	48,3	43,88	45,68	48,41	44,11	43,69	48,19	45,67	49,63	50,82	52,61	43,66
mama	40,19	40,35	40,27	41,45	43,7	41,13	41,78	42,71	44,09	43,34	42,96	47,93	42,25
cervix*	50,5	46,94	45,57	48,64	42,39	42,72	35,11	30,65	26,55	29,33	32,51	28,38	26,43
estómago	19,54	16,01	16,24	17,78	16,54	14,2	15,81	13,72	13,78	13,14	12,26	13,18	10,83
tiroides	9,89	8,93	9,93	10,83	10,94	12,62	14,18	13,09	16,05	17,52	17,53	21,72	20,6
colon	7,69	9,88	7,47	9,34	10,88	9,84	8,45	9,22	9,8	10,67	9,98	9,52	9

NUEVAS OPORTUNIDADES

Fuente: Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud de Costa Rica

INCIDENCIA DE TUMORES MALIGNOS MAS FRECUENTES EN LA POBLACION FEMENINA, SEGÚN LOCALIZACION ANATOMICA Y PROVINCIA DE OCURRENCIA COSTA RICA, 2012

(Tasas estandarizadas por edad por 100,000, método directo, población estándar mundial)

	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
LOCALIZACION	**COSTA RICA**	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PIEL	**43,66**	52,98	49,62	31,00	28,35	13,81	55,44	19,69
MAMA	**42,25**	52,97	38,21	40,70	35,06	26,94	28,75	28,87
CERVIX	**26,43**	32,14	21,63	31,71	11,33	33,92	23,03	14,24
TIROIDES	**20,60**	26,11	14,02	34,92	17,21	7,40	11,97	7,63
ESTOMAGO	**10,83**	11,33	11,20	13,29	6,06	7,77	12,55	5,90
COLON	**9,00**	10,32	6,98	9,38	6,44	10,44	6,56	4,52
CUERPO UTERINO	**8,54**	9,26	7,57	9,61	6,18	8,70	8,98	5,71
GANGLIOS LINF.	**6,11**	7,03	7,21	5,54	2,60	5,96	5,11	2,58
OVARIO	**3,88**	4,10	2,55	5,53	4,64	2,07	3,10	4,84
SISTEMA HEMATOP.	**4,58**	7,33	3,20	3,86	1,15	3,16	3,00	3,18

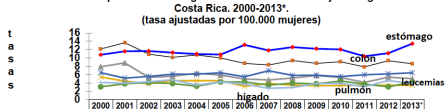
Fuente: Registro Nacional de Tumores, Dirección Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud
Estimaciones y Proyecciones distritales 2000-2025, INEC

NUEVAS OPORTUNIDADES

Fuente: Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud de Costa Rica

Mortalidad por cáncer en Costa Rica: mujeres

Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año. Costa Rica. 2000-2013*. (tasa ajustadas por 100.000 mujeres)



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013*
estómago	12,16	13,65	10,93	10,15	10,7	9,98	8,7	8,3	9,37	8,68	9,08	7,86	9,32	8,61
mama	10,76	11,59	11,64	11,27	10,94	10,8	13,14	11,8	12,59	12,2	12,04	10,39	11,14	13,42
cuello del útero	7,88	8,81	5,32	5,6	6,32	5,89	4,94	4,72	5,19	5,78	5,29	4,11	5,38	5,02
pulmon	5,43	4,42	3,78	4,55	4,56	4,55	3,19	3,88	3,46	3,35	3,36	3,46	3,43	3,44
colon	6,48	5,15	5,58	6,12	6,11	6,43	5,49	6,92	5,8	5,87	5,52	5,97	6,17	6,45
leucemias	3,08	3,8	4,08	3,86	3,23	4,24	4,25	3,5	3,93	3,8	4,45	3,73	3,07	4,2
hígado	4,1	3,96	4,27	4,76	3,5	4,23	3,69	2,71	2,88	3,86	3,89	3,1	4,57	3,8

NUEVAS OPORTUNIDADES

Fuente: Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud de Costa Rica

Riesgo de mortalidad

NUEVAS OPORTUNIDADES

Introducción

- Hasta 10% de los pacientes pueden tener metástasis a distancia en el momento de la presentación
- La mayoría son indolentes y tiene un muy buen pronóstico
- Factores que inciden en mortalidad:
  - Edad
  - Metástasis a distancia

NUEVAS OPORTUNIDADES

T, N, M	Description
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1 T1a T1b	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3 T3a T3b	Tumor > 4cm limited to the thyroid, or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles Tumor > 4 cm limited to the thyroid Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size
T4 T4a T4b	Includes gross extrathyroidal extension beyond strap muscles Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery /mediastinal vessels, any size
N0	No evidence of regional lymph nodes metastasis
N1 N1a N1b	Metastasis to cervical/upper mediastinal lymph nodes Central neck only (Level VI, VII) Lateral neck (Level I,II, III, IV,V)
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tarasova VD. Clinical Oncology.2016

Clasificación TNM AJCC 8

When age at diagnosis is…	*And T is…*	*And N is…*	*And M is…*	*Then the stage group is…*
< 55 yrs	Any T Any T	Any N Any N	M0 M1	I II
≥ 55 yrs	T1 T1 T2 T2 T3a/T3b T4a T4b Any T	N0/NX N1 N0/NX N1 Any N Any N Any N Any N	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M1	I II I II II III IVA IVB

TNM	Sobrevida a 10 años
I	99.5%
II	94.7%
III	94.1%
IV	67.6%

NUEVAS OPORTUNIDADES

Tarasova VD. Clinical Oncology.2016

Riesgo de recurrencia

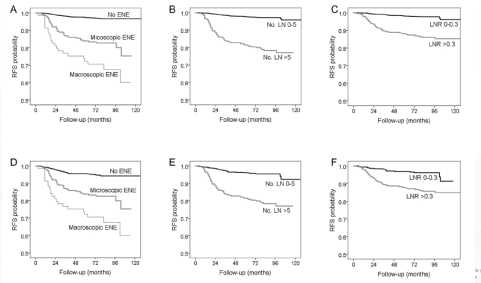
NUEVAS OPORTUNIDADES

Factores recurrencia

- Análisis multivariado:
  - Número ganglios
  - Ratio ganglios
  - Extensión extranodal
  - Alto riesgo ATA
  - MACIS
- En pacientes con ganglios, análisis multivariado:
  - Tumores T4
  - Número ganglios
  - Ratio ganglios
  - Extensión extranodal (micro y macro)
  - MACIS

NUEVAS OPORTUNIDADES

Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017



Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017

Predicción de ganglios

- Predicción de metástasis ganglionares:
  - <45 años, hombres, T4, tamaño >2 cm y extensión extranodal macroscópico
- Predicción de >5 ganglios
  - Edad, sexo, T4, tamaño >2 cm, N1a ó N1b e invasión extranodal macroscópico

NUEVAS OPORTUNIDADES

Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017

	pN1		No. LN+>5		ENE		macENE	
Variables	OR (95% CI)[a]	P	OR (95% CI)[a]	P	OR (95% CI)[a]	P	OR (95% CI)[a]	P
Age, <45 years	1.76 (1.39-2.22)	<0.001	1.50 (1.01-2.24)	0.046				
Sex, male	2.31 (1.82-2.93)	<0.001	2.38 (1.63-3.49)	<0.001	1.92 (1.35-2.74)	<0.001	2.05 (1.19-3.51)	0.09
Tumor findings								
T1	1	0.025	1	0.010				
T2	1.13 (0.52-2.48)	0.757	1.04 (0.46-2.35)	0.923				
T3	1.89 (1.52-2.35)	<0.001	2.04 (0.61-8.62)	0.190				
T4	7.63 (3.26-17.83)	<0.001	2.37 (1.27-3.27)	0.003				
Size >2 cm	2.92 (2.02-4.22)	<0.001	1.84 (1.17-2.89)	0.008				
Macroscopic ETE	1.89 (1.47-2.42)	<0.002			2.02 (1.45-2.82)	<0.001	1.76 (1.02-3.03)	0.042
Nodal findings								
N1a			21.76 (11.58-40.86)	<0.001	7.26 (4.33-12.16)	<0.001	4.40 (1.46-13.23)	0.008
N1b			21.64 (14.63-32.02)	<0.001	6.92 (4.67-10.27)	<0.001	9.55 (4.37-20.84)	<0.001
No. LN+>5					2.97 (1.99-4.42)	<0.001	2.23 (1.07-4.63)	0.031
macENE			2.64 (1.24-5.60)	0.012				

NUEVAS OPORTUNIDADES

Roh JL. J Surg Oncol. 2017; online april 2017

Ganglios y recurrencia

Patología	Característica específica	Mediana	Rango
N1 Patológico	N0 clínico	2%	0-9%
	<5 ganglios metastásicos	4%	3-8%
	>5 ganglios metastásicos	19%	7-21%
	N1 clínico	22%	10-42%
	Invasión extranodal	24%	15-32%

NUEVAS OPORTUNIDADES

Randolph GW. Thyroid. 2012;22:1144

Invasión vascular

- Especialmente válido para carcinoma folicular de tiroides
- >4 focos de invasión aumenta riesgo de recurrencia
- Cambio en la clasificación de para carcinoma folicular:
  - Mínimamente invasive: sólo cápsula
  - Angioinvasivo encapsulado
  - Ampliamente invasivo (vascular)

NUEVAS OPORTUNIDADES

Janovitz T. Endocr Pathol. 2018;29:357

Variante histológica

- Células altas
  - 6% de DTC
  - Personas mayores, con más invasión extratiroidea y metástasis a distancia
  - Más susceptible a desdiferenciarse y ser refractario a I131
- Células en clavo (hobnail)
  - 1% de CA papilar
  - Mayor riesgo de metástasis a distancia, desdiferenciarse y ser refractario a I131
  - Sobrevida usualmente menor a 5 años
- Células columnares
  - Poco común
  - Más frecuente en hombres y son tumores grandes e invasivos

NUEVAS OPORTUNIDADES

Janovitz T. Endocr Pathol. 2018;29:357

Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)

Modified 2009 Risks

High Risk
Gross extrathyroidal extension, incomplete tumor resection, distant metastases, or lymph node >3 cm

Intermediate Risk
Aggressive histology, minor extrathyroidal extension, vascular invasion, or > 5 involved lymph nodes (0.2-3 cm)

Low Risk
Intrathyroidal DTC
≤ 5 LN micrometastases (< 0.2 cm)

*While analysis of BRAF and or TERT status is not routinely recommended for initial risk stratification, we have included these findings to assist clinicians in proper risk stratification in cases where this information is available.

- FTC, extensive vascular invasion (= 30-55%)
- pT4a gross ETE (= 30-40%)
- pN1 with extranodal extension, >3 LN involved (= 40%)
- PTC, > 1 cm, TERT mutated ± BRAF mutated* (>40%)
- pN1, any LN > 3 cm (= 30%)
- PTC, extrathyroidal, BRAF mutated*(= 10-40%)
- PTC, vascular invasion (= 15-30%)
- Clinical N1 (=20%)
- pN1, > 5 LN involved (=20%)
- Intrathyroidal PTC, < 4 cm, BRAF mutated* (=10%)
- pT3 minor ETE (= 3-8%)
- pN1, all LN < 0.2 cm (=5%)
- pN1, ≤ 5 LN involved (=5%)
- Intrathyroidal PTC, 2-4 cm (= 5%)
- Multifocal PMC (= 4-6%)
- pN1 with extranodal extension, ≤ 3 LN involved (2%)
- Minimally invasive FTC (= 2-3%)
- Intrathyroidal, < 4 cm, BRAF wild type* (= 1-2%)
- Intrathyroidal unifocal PMC, BRAF mutated*, (= 1-2%)
- Intrathyroidal, encapsulated, FV-PTC (= 1-2%)
- Unifocal PMC (= 1-2%)

Estratificación de riesgo: bajo riesgo

Costa Rica	ATA	UK

• <45 años <4 cm
• >45 años <2 cm
• Sin metástasis a distancia ni histología de alto riesgo
• 1 sólo criterio
  • <5 ganglios ó < 1 cm ó sin invasión extranodal
  • Invasión extratiroidea microscópica
  • Invasión linfática
  • Invasión vascular
 	
No requiere I131
	• Sin metástasis local o a distancia
	• N0 ó <5 ganglios
	• No invasión de estructuras locoregionales
	• Sin invasión vascular
	• Si se da I131, no captación fuera del lecho
	
	En general no requiere I131, en caso de darlo 30 mCi
		• Sin metástasis local o distancia
		• Resección macroscópica total
		• Sin invasión de estructuras o tejidos locoregionales
		• Sin histología agresiva
		  • Células altas o columnar
		  • Esclerosante difusa
		  • Elementos de pobre diferenciación
		  • angioinvasión
		
		No tratamiento I131

Riesgo intermedio

Costa Rica	ATA	UK

• Invasión extratiroidea microscópica
• Invasión vascular
• Invasión linfática
• Tiroglobulina >5 ng/ml suprimida ó >10 ng/ml estimulada (luego de tiroidectomía total)
• Invasión ganglionar microscópica ó < 5 ganglios
• Variantes histológicas de alto riesgo
 	
Valorar I131 si múltiples criterios
	• Invasión extratiroidea microscópica
	• Foco metastásico captante de I131 post tratamiento
	• Histología agresiva
	• CA papilar con invasión vascular
	• N1 ó >5 ganglios de <3 cm
	• Microcarcinoma con focos múltiples con invasión extratiroidea y mutación de BRAFV600E
	
	Considerar I131
		• Invasión microscópica del tumor en tejido blando peritiroideo
		• Metástasis ganglionares (central o lateral)
		• Características histológicas agresivas:
		  • Células altas o columnar
		  • Esclerosante difusa
		  • Elementos de pobre diferenciación
		  • angioinvasión
		
		Probable I131

Alto riesgo

Costa Rica	ATA	UK
• <45 años con >4 cm • >45 años con >2 cm • > 5 ganglios ó >1 cm ó invasión extranodal • Invasión macroscópica • Resección incompleta • Metástasis a distancia Tratamiento con I131	• Invasión extratiroidea macroscópica • Resección incompleta • Metástasis a distancia • Tg postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia • N1 con cualquier ganglio >3 cm • CA folicular con invasión vascular extensa Tratamiento con I131	• Invasión extratiroidea • Resección del tumor macroscópicamente incompleto • Metástasis a distancia Tratamiento con I131

ATA Risk	Study	NED	Biochemical Incomplete**	Structural Incomplete***
Low	Tuttle 2010 (538)	86%	11%	3%
	Castagna 2011 (585)	91%	ND*	ND*
	Vaisman 2012 (539)	88%	10%	2%
	Pitoia 2013 (543)	78%	15%	7%
Intermediate*	Tuttle 2010 (538)	57%	22%	21%
	Vaisman 2012 (539)	63%	16%	21%
	Pitoia 2013 (543)	52%	14%	34%
High	Tuttle 2010 (538)	14%	14%	72%
	Vaisman 2012 (539)	16%	12%	72%
	Pitoia 2013 (543)	31%	13%	56%

NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;26(1):1-33

ATA recurrence risk *Staging* *T* *N* *M*	Description	Body of Evidence Suggests RAI Improves Disease-Specific Survival?	Body of Evidence Suggests RAI Improves Disease-Free Survival?	Post-Surgical RAI Indicated?
ATA low risk *T1a* *N0,Nx* *M0,Mx*	Tumor size ≤1 cm (uni- or multi-focal)	No	No	No
ATA low risk *T1b,T2* *N0, Nx* *M0,Mx*	Tumor size >1-4 cm	No	Conflicting observational data	Not routine** – may be considered for patients with aggressive histology or vascular invasion (ATA intermediate risk)
ATA low to intermediate risk *T3* *N0,Nx* *M0,Mx*	Tumor size >4 cm	Conflicting data	Conflicting observational data	Consider** - Need to consider presence of other adverse features. Advancing age may favor RAI use in some cases, but specific age and tumor size cut-offs subject to some uncertainty*
ATA low to intermediate risk *T3* *N0,Nx* *M0,Mx*	Microscopic extra-thyroidal extension, any tumor size	No	Conflicting observational data	Consider** - Generally favored based on risk of recurrent disease. Smaller tumors with microscopic ETE may not require RAI

NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;26(1):1-33

ATA low to intermediate risk *T1-3* *N1a* *M0,Mx*	Central compartment neck lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥ 45 years of age (NTCTCSG Stage III)	Conflicting observational data	Consider** – Generally favored, due to somewhat higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of large (>2-3 cm) or clinically evident lymph nodes or presence of extra-nodal extension. Advancing age may also favor RAI use.* However, there is insufficient data to mandate RAI use in patients with few (<5) microscopic nodal metastases in central compartment in absence of other adverse features.
ATA low to intermediate risk *T1-3* *N1b* *M0,Mx*	Lateral neck or mediastinal lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥ 45 years of age	Conflicting observational data	Consider** - Generally favored, due to higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of macroscopic or clinically evident lymph nodes or presence of

NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;26(1):1-33

ATA high risk ***T4*** ***Any N*** ***Any M***	Any size, gross extra-thyroidal extension	Yes (observational data)	Yes (observational data for disease persistence and recurrence)	Yes
ATA high risk ***M1*** ***Any T*** ***Any N***	Distant metastases	Yes (observational data)	Yes (observational data)	Yes

Haugen BR. Thyroid. 2016;26(1):1-33

Tratamiento: cuánto y cómo?

Objetivos de la dosis inicial de I^{131}

- Destrucción de tejido tiroideo sano residual
  - Facilita seguimiento de tiroglobulina y rastreo
- Facilita estadiaje con el rastreo post dosis
- Potencialmente destruir células malignas microscópicas residuales
- Destrucción de tejido metastásico

Ablación

Suspensión LT4
- 4-6 semanas de preparación
- Hipotiroidismo y su morbilidad
- Caída de función renal y aumento de vida media de I131
- Aumento de retención corporal I131
- Mayor expresión de NIS?

rhTSH
- 2 dosis IM
- No suspensión de LT4
- No hipotiroidismo
- Puede llevar vida normal
- No caída de función renal

NUEVAS OPORTUNIDADES

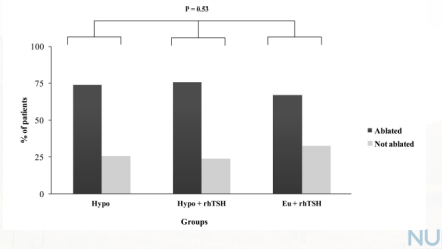
Comparación cinética y dosimétrica entre THW y rhTSH en enfermedad metastásica

Parámetro	Suspensión de LT4	rhTSH	P
T ½ I^{131}	35.48 h	29.49 h	0.056
Captación 24 horas	4.84%	3.56%	0.301
Radiación absorbida por mCi	8.68 rad/mCi	6.04 rad/mCi	0.049
Escala de síntomas	45.25	13.59	<0.001
Días hospitalización	3	2	0.007
Creatinina	0.85 mg/dl	0.95 mg/dl	0.013

NUEVAS OPORTUNIDADES

Rani D. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1767

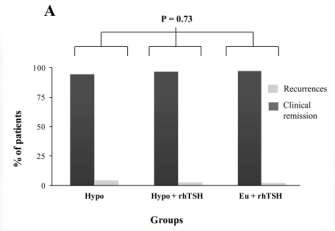
Tasa de éxito ablación



NUEVAS OPORTUNIDADES

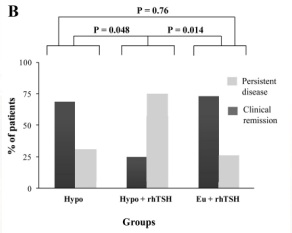
Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

Seguimiento a 10 años: pacientes con ablación exitosa



Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

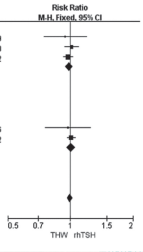
Seguimiento a 10 años: pacientes donde ablación no fue exitosa



Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

Metanálisis rhTSH: Tg <1 ng/ml

Study or Subgroup	rhTSH Events	rhTSH Total	THW Events	THW Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Yr	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.1.1 low dose								
Chianelli M 2009	17	20	18	20	4.2%	0.94 [0.75, 1.19]	2009	
Lee J 2010	64	69	203	222	22.4%	1.01 [0.94, 1.10]	2010	
Schlumberger M 2012	148	158	146	152	34.6%	0.98 [0.93, 1.03]	2012	
Subtotal (95% CI)		**247**		**394**	**61.2%**	**0.99 [0.95, 1.03]**		
Total events	229		367					
Heterogeneity: Chi² = 0.83, df = 2 (P = 0.66); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)								
1.1.2 high dose								
Pacini F 2006	20	24	18	21	4.5%	0.97 [0.76, 1.25]	2006	
Schlumberger M 2012	155	160	142	148	34.3%	1.01 [0.97, 1.05]	2012	
Subtotal (95% CI)		**184**		**169**	**38.8%**	**1.01 [0.96, 1.05]**		
Total events	175		160					
Heterogeneity: Chi² = 0.11, df = 1 (P = 0.74); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.22 (P = 0.83)								
Total (95% CI)		**431**		**563**	**100.0%**	**0.99 [0.96, 1.03]**		
Total events	404		527					
Heterogeneity: Chi² = 1.49, df = 4 (P = 0.83); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.30, df = 1 (P = 0.59), I² = 0%								

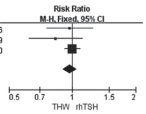


Pak K. J Korean Med Sci. 2014;29:811-817

Metanálisis: éxito ablación con Tg <1 ng/ml más rastreo negativo

Study or Subgroup	rhTSH Events	rhTSH Total	THW Events	THW Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Yr
Pacini F 2006	20	24	18	21	14.4%	0.97 [0.76, 1.25]	2006
Chianelli M 2009	15	20	18	20	13.5%	0.83 [0.62, 1.12]	2009
Lee J 2010	63	69	203	222	72.1%	1.00 [0.92, 1.09]	2010
Total (95% CI)		**113**		**263**	**100.0%**	**0.97 [0.90, 1.05]**	
Total events	98		239				

Heterogeneity: Chi² = 1.46, df = 2 (*P* = 0.49); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.69 (*P* = 0.49)

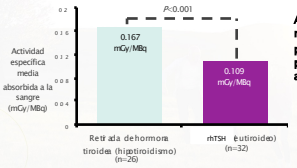


NUEVAS OPORTUNIDADES

Pak K. J Korean Med Sci. 2014;29:811-817

Se reduce la exposición a la radiación de los compartimentos corporales no objetivos con la rhTSH

- La retirada de la hormona tiroidea induce al hipotiroidismo, deteriorando la función renal y disminuyendo la excreción renal de yodo radioactivo[1]
- La rhTSH preserva la función renal, lo que conduce a una eliminación más rápida de yodo radiactivo



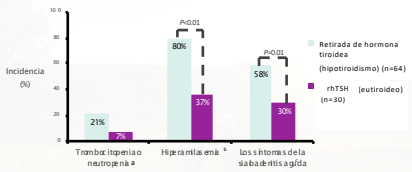
Actividad de radioyodo absorbida por la sangre en los pacientes sometidos a la ablación[1]

[1]Hänscheid H *et al.* J Nucl Med 2006;47(4):649-54

NUEVAS OPORTUNIDADES

Los pacientes experimentan una menor toxicidad de yodo radioactivo con la rhTSH

Incidencia de yodo radiactivo–efectos adversos relatados[1]



a=trombocitopenia (100,000 / mm3) o neutropenia (1500 / mm3) (cuenta mínima) hasta 60 días después de la ablación, b = hiperamilasemia hasta 48 horas después de la ablación, c = sialoadenitis aguda hasta siete días después de la ablación
[1]Rosario PW *et al.* J Nucl Med 2008;49(11):1776–82

NUEVAS OPORTUNIDADES

Suspensión de LT4: más allá de sentirse cansado

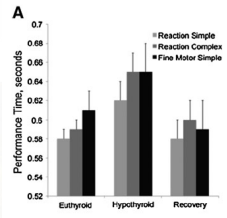
Reversible Cognitive, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism

Charles D. Smith,[1] Richard Grondin,[2] William LeMaster,[1] Barbara Martin,[1] Brian T. Gold,[2] and Kenneth B. Ain[3,4]

THYROID
Volume 25, Number 1, 2015

NUEVAS OPORTUNIDADES

Tiempo de reacción en actividad motora fina



NUEVAS OPORTUNIDADES

Resultados en un simulador de manejo

- Tiempo de frenado de emergencia se retardó en un 8%
- Tiempos de manejo para llegar a una dirección se prolongaron
- Equivalente a manejar con un nivel de alcohol en sangre de 0,82 g/L

NUEVAS OPORTUNIDADES

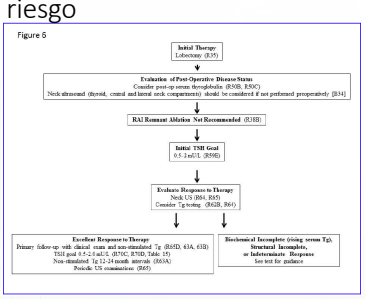
Límite legal de alcohol en sangre

R. DEL ECUADOR	0,3	NA	0'1	1. Para el efecto del cumplimiento de la Ley Orgánica de Transporte, y del Reglamento, se consideran como niveles máximos de alcohol permitidos: 0.3 g/l de alcohol por litro de sangre o 0.3 mg/l de alcohol en aire expirado para quien conduzca un vehículo automotor. (Art. 245 – RGTO. GRAL. PARA LA APLICACIÓN DE LA LEY ORGÁNICA DE TRANSPORTE TERRESTRE, TRÁNSITO Y SEGURIDAD VIAL)
R. EL SALVADOR	0,49			Lo permitido es hasta 49mg/dl de alcohol en aliento, mayor o igual de 50mg/dl y menor de 100mg/dl, hay sanción y se considera una pre-ebriedad, si la concentración de alcohol es mayor de 100mg/dl, está tipificado como Conducción Peligrosa.
ESPAÑA	0,50	0,30 *	0,00	* Hasta 2 años de experiencia
R. DE GUATEMALA				No existe norma vigente, se utiliza 184,3 del Reglamento de Tránsito (AG 273-66) en forma subsidiaria.
R. DE HONDURAS	0'7			
E.U. MEXICANOS	0,8	NA	0,2	Hay diferentes niveles a nivel municipal.
R. DE NICARAGUA	0,5			0,5 g/l sangre.
R. DE PANAMÁ	0,51-0,85			0,10-0,50 g/l advertencia.
R. DEL PARAGUAY	0,0			Se prohíbe a toda persona o conductor a conducir vehículos, incluidos motocicletas y ciclomotores, estando bajo la influencia de estupefacientes o cualquiera sea la concentración de alcohol por litro en sangre.
R. DEL PERÚ	0,5	0,5	0,25	El 0,25 es para los conductores profesionales que se encuentren prestando servicio público de personas, carga o mercancías en general.
R. DOMINICANA				
R. ORIENTAL DEL URUGUAY	0'3	0'3	0	Estos niveles son únicos para todo el país, fijados por Ley nacional. Para los conductores que se detecten con valores superiores a estos límites se les aplica sanción administrativa (multa) y la suspensión del permiso por un período de 6 meses la primera vez y superior a ese en caso de reincidencia.

NUEVAS OPORTUNIDADES

Bajo riesgo

Figure 5

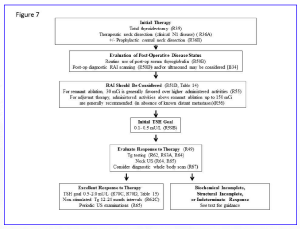


NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;26(1):1-33

Riesgo intermedio

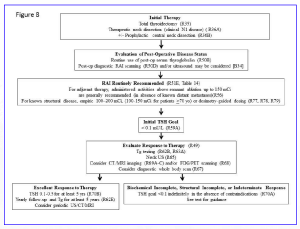
Figure 7



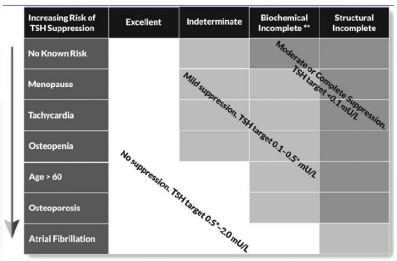
NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;26(1):1-33

Alto riesgo



Haugen BR. Thyroid. 2016;26(1):1-33



* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3–0.5 mU/L depending on the specific assay

** TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

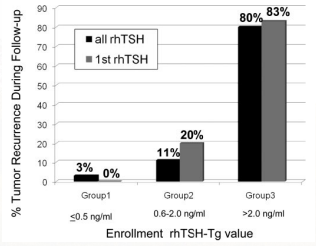
Nivel de supresión

- En conclusión:
  - Supresión a <0.1 sólo en pacientes de alto riesgo y con respuesta incompleta a la terapia
  - Respuesta indeterminada 0.1-0.5 mUI/L
  - Excelente respuesta 0.4-2.0 mUI/L

Tiroglobulina en el seguimiento

NUEVAS OPORTUNIDADES

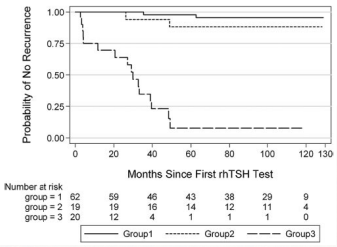
Énfasis en Tg como herramienta de seguimiento



Kloos R. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2541

NUEVAS OPORTUNIDADES

Valor predictivo de Tg estimulada



Kloos R. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2541

NUEVAS OPORTUNIDADES

Tg estimulada en el seguimiento

- Una Tg única estimulada por la rhTSH < 0,5 ng/mL en ausencia de anticuerpos anti-Tg tiene una probabilidad del 98-99,5% de identificar a pacientes completamente libres de tumor durante el seguimiento
- Existen evidencias importantes de que unaTg > 2 ng/mL es altamente sensible en la identificación de pacientes con enfermedad persistente

NUEVAS OPORTUNIDADES

Cooper, D. S. et. al. Lineamientos de manejo revisados de la Asociación Norteamericana de la Tiroides para pacientes con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado. Thyroid 19(11), 1167-1214, 2009.

Papel de Tg (ATA)

- Medir cada 6-12 meses y más seguido en pacientes de alto riesgo
- Pacientes de riesgo bajo o intermedio debe tener Tg medido cada 6-18 meses bajo terapia con LT4 (recomendación fuerte). No se recomienda estimular
- Tg estimulado puede ser considerado en pacientes con respuesta incompleta estructural o bioquímico o indeterminado (recomendación débil)

NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Monitoreo con imágenes (ATA)

- Ultrasonido cada 6-12 meses (recomendación fuerte)
- Biopsiar ganglios >8-10 mm si un resultado positivo va a cambiar el manejo con medición de Tg en el lavado del aspirado (recomendación fuerte)
- Ganglios <8-10 mm pueden ser monitorizados sin biopsiar (recomendación débil)

NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Rastreo (ATA)

- Pacientes de riesgo bajo/intermedio con US negativo y Tg indetectable no requieren realizarse rastreo (recomendación fuerte)
- Pacientes con riesgo intermedio/alto pueden beneficiarse de rastreo 6-12 meses después (recomendación fuerte)
- Se prefiere SPECT/CT sobre imágenes biplanares (recomendación débil)

NUEVAS OPORTUNIDADES

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Protocolo de seguimiento en CR

- En pacientes que recibieron ablación (alto riesgo)
  - Tg estimulada al año
  - Rastreo cuerpo entero (#1)
  - US cuello anual
  - Si al año todo negativo, después Tg suprimida y US cuello anualmente
- En pacientes sin ablación
  - Tg suprimida anual
  - US cuello cada 1-2 años

NUEVAS OPORTUNIDADES

Retos para el futuro

- Cuáles son los pacientes ideales para vigilancia activa?
- Cuál es la mejor estrategia para manejar los pacientes de bajo riesgo?
- Quiénes son los pacientes que se benefician de tratamiento con I131? (ante la ausencia de RCT)

NUEVAS OPORTUNIDADES

Conclusiones

- Hay opciones de terapia sistémica para carcinoma no diferenciado de tiroides que cambian el pronóstico del paciente
- Los factores determinantes principales en mortalidad son edad, ganglios y metástasis
- La individualización en el tratamiento de cáncer de tiroides:
  - La mayoría no requieren tratamiento con I131
  - Hay diferentes formas de preparación para ablación con I131
  - El seguimiento también se debe individualizar
  - El riesgo de debe reevaluar según la respuesta a la terapia inicial (cirugía y I131)

NUEVAS OPORTUNIDADES

Preguntas…

chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

NUEVAS OPORTUNIDADES