

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El carcinoma avanzado de tiroides se muestra como una enfermedad quimiorresistente una vez refractaria al radioyodo. En este contexto, el desarrollo de nuevas moléculas es fundamental. Diferentes ensayos clínicos sugieren el beneficio de distintos inhibidores tirosin-kinasa y antiangiogénicos, entre ellos los recientemente aprobados vandetanib y cabozantinib. Resumiremos aquí los resultados respecto de eficacia y toxicidad de estos trabajos, como así también las nuevas moléculas que se encuentran en desarrollo y estudio en esta enfermedad.

Palabras clave: terapia dirigida, carcinoma avanzado de tiroides, inhibidores tirosin-kinasa

Abstract

Since chemotherapy has been shown to be unsuccessful in case of advanced thyroid carcinomas, the search for new therapies is fundamental. Clinical trials of many tyrosine kinase inhibitors as well as anti-angiogenic inhibitors, suggest that patients with thyroid cancer could have an advantage with new target therapy. Recently, Food and Drug Administration approved two targeted therapies, vandetanib and cabozantinib for the treatment of metastatic thyroid carcinomas with acceptable outcome. We summarized the results and the toxic effects associated with these treatments reported in clinical trials. Future trials should aim at combinations of targeted agents with or without other treatment modalities to obtain a more effective result in thyroid carcinoma treatment.

Key words: targeted therapy, advanced thyroid cancer, tyrosine kinase inhibitors

Introducción

El cáncer de tiroides es el carcinoma endocrino más frecuente (alrededor del 1% de la totalidad de la patología maligna a nivel mundial), con un incremento progresivo (más rápido que en otros tumores) de su incidencia global, con variaciones considerables entre diferentes áreas geográficas, edad y sexo. Esto se atribuye, al menos en parte, a métodos diagnósticos más eficaces con mayor detección de pequeños tumores (microcarcinomas)¹.

El carcinoma tiroideo se presenta como una enfermedad heterogénea, que se clasifica en: diferenciado (CDT) (que representa el 95% de los casos), anaplásico (CAT) y medular (CMT) (5% restante entre ambos).

Los CDT se originan en las células foliculares tiroideas, pudiendo presentarse como variante papilar (80%), folicular (10%) o de células de Hürthle (5%), con diferentes tasas de supervivencia, teniendo en cuenta diferentes fenotipos, sumado a distinta radio-yodo sensibilidad^{2,3}.

El CMT se genera a partir de las células C (parafoliculares), que secretan calcitonina (marcador sérico útil para

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

evaluar actividad tumoral) y se divide en dos formas: esporádico y familiar.

Existen tres formas de presentación hereditaria: como parte de MEN (del inglés *multiple endocrine neoplasia* o neoplasia endocrina múltiple) tipo 2A y 2B; y el CMT familiar. MEN 2A se caracteriza por presentar CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo; mientras que en los casos de MEN 2B se puede observar CMT, feocromocitoma, hábito marfanoide y neuromas⁴.

El carcinoma anaplásico de tiroides es una neoplasia altamente agresiva y letal, con una supervivencia muy pobre a 5 años (0-5%). La mayoría de los pacientes muere a causa de la enfermedad a los pocos meses del diagnóstico. Como tratamiento puede considerarse la cirugía en los estadios localizados, con posterior radioterapia o quimiorradioterapia adyuvante⁵.

Volviendo al CDT, su algoritmo de tratamiento considera la cirugía citorreductiva seguida, en los casos de mayor riesgo, por la terapia con radio-yodo ablativa y la supresión hormonal, presentando tasas de curación elevadas. Sin embargo, la recurrencia no es infrecuente de ver (hasta 30-40% de acuerdo al grupo de riesgo que se considere) y, en algunos casos, el curso de la enfermedad se convierte en agresivo y resistente a los tratamientos usuales.

Por otro lado, las opciones terapéuticas en CMT y CAT que presentan recurrencia posterior al tratamiento locorregional, históricamente, son limitadas: la quimioterapia "convencional" citotóxica se ha mostrado ineficaz en el control de estas enfermedades.

Diferentes ensayos clínicos con distintas combinaciones de doxorubicina, interferón, bleomicina y platino han evidenciado resultados poco satisfactorios, con tasas de respuesta entre 10-15%^{6,7}.

En los últimos años se han logrado importantes avances en la comprensión de la base molecular del proceso carcinogénico en el carcinoma tiroideo, sumado a la interesante correlación existente entre diferentes características morfológicas e histopatológicas con distintas vías moleculares de activación oncogénica.

A la luz de los desalentadores resultados históricos es que, en el contexto de un interesante modelo biológico y fisiopatogénico, se ha buscado desarrollar nuevas moléculas para el tratamiento en estos escenarios (fundamentalmente CDT iodo-resistente y CMT metastásico). Será motivo de esta revisión evaluar los mismos y su potencial eficacia.

Inhibidores de tirosin-kinasa (ITK)

Distintas enzimas con función tirosin-kinasa se comportan como pasos de control necesarios para la diferenciación, proliferación, función y supervivencia celular.

Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas lideran el desarrollo de diferentes tumores malignos, entre ellos el carcinoma tiroideo.

Los ITKs son pequeñas moléculas que compiten por el sitio de unión de ATP de estas TK, inactivando así esta vía oncogénica.

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

Su vía de administración es oral, con un perfil de toxicidad “de clase” que incluye efectos adversos comunes a todas ellas, como astenia, diarrea e hipertensión.

Se evalúan a continuación algunas de ellas, las de mayor utilidad en esta enfermedad.

Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor multi-kinasa que bloquea dos vías clave de la MAP kinasa (RET y BRAF), como también el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2 y VE- GFR-3) KIT, FLT-3 y PDGFR-β.

En un estudio fase II, Kloosy col.⁸ evaluaron a 56 pacientes con CDT avanzado (que no hubiesen recibido tratamiento previo o con una primera línea realizada), tanto papilar, folicular o de células de Hürthle. En los 33 pacientes de primera línea, se observó una respuesta parcial (RP) del 15%, enfermedad estable (EE) de 57% y progresión de enfermedad (PD) de 12%. Estos resultados se observaron en el grupo previamente tratado con quimioterapia.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue mayor en el grupo de primera línea de tratamiento (16 vs. 10 meses).

Estos resultados fueron semejantes en otro estudio fase II (con menor cantidad de pacientes)⁹.

Con base en estos ensayos, fue desarrollado un estudio fase III, cuyo resultado fue presentado en la sesión plenaria de la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2013¹⁰. En este estudio se aleatorizaron 417 pacientes con CDT avanzado refractarios al tratamiento con radio-iodo (57% papilar, 25% folicular y 10% indiferenciado) a sorafenib 800 mg/día versus placebo (con posibilidad de *cross-over* a la progresión). El 70% presentaba lesiones pulmonares, 40% ganglionares y 14% óseas.

El objetivo primario fue la SLP, con diferencia estadísticamente significativa entre ambas ramas (10.8 vs. 5.8 meses) con beneficio para el grupo sorafenib, HR 0.58, 95% CI 0.45-0.75, ($p < 0.0001$). La mediana de supervivencia global (SVG) aún no fue alcanzada. La tasa de respuesta (TR) fue de 15% vs. 0.5% ($p < 0.0001$), alcanzando EE ≥ 6 meses en 42% del grupo tratado con sorafenib.

La toxicidad fue la esperable en base a lo observado con esta droga en otros modelos tumorales (síndrome mano-pie, hipertensión, diarrea y astenia). Se constató una muerte asociada al tratamiento en cada una de las ramas.

Vandetanib

Vandetanib es un inhibidor multikinasa con potente actividad anti RET, VEGFR y EGFR¹¹.

Fue aprobado en 2012 por la FDA para el tratamiento de CMT avanzado (tanto esporádico como hereditario) en base a los resultados del estudio fase III de Wells y col.¹².

En este ensayo clínico se aleatorizaron 331 pacientes a vandetanib 300 mg/día vs. placebo. La SLP (objetivo primario)

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

fue significativamente superior (HR, 0.46; 95% CI, 0.31 a 0.69; $P < 0.001$) (Fig. 1). Este beneficio fue observado tanto en el grupo RET (+) como RET (-). Por otro lado, se incrementó la TR (45 vs. 13%). Inicialmente no se observó un aumento de la SVG (quizá secundario al cruce desde la rama placebo a la progresión).

Los efectos adversos más comúnmente observados fueron: diarrea (56%), *rash* (50%), náuseas y vómitos (47%) e hipertensión (10%). Se observó prolongación del QTc en 8% de los casos, ante lo cual la sugerencia de la FDA es el monitoreo estricto electrocardiográfico desde el inicio del tratamiento.

Cabozantinib

Es un inhibidor multikinasa con actividad contra VEGFR 1-3; MET y RET. Fue aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento de primera línea de CMT avanzado, en base a los resultados de un estudio fase III multicéntrico internacional doble ciego, presentados en la reunión anual ASCO 2012¹³.

En este ensayo se aleatorizaron 330 pacientes de 23 países a cabozantinib 140 mg/día vs. placebo. El 40% de los casos ya había recibido tratamiento previo (21% con ITK). El 86% eran esporádicos, con una tasa de mutación de RET en el 48% del total.

La SLP (objetivo primario) mediana fue de 11.2 meses en el grupo cabozantinib vs. 4 meses en el grupo placebo (HR 0.28 95% CI, 0.19 a 0.40; $P < 0.001$) (Fig. 2).

Figura 1. Supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con vandetanib

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

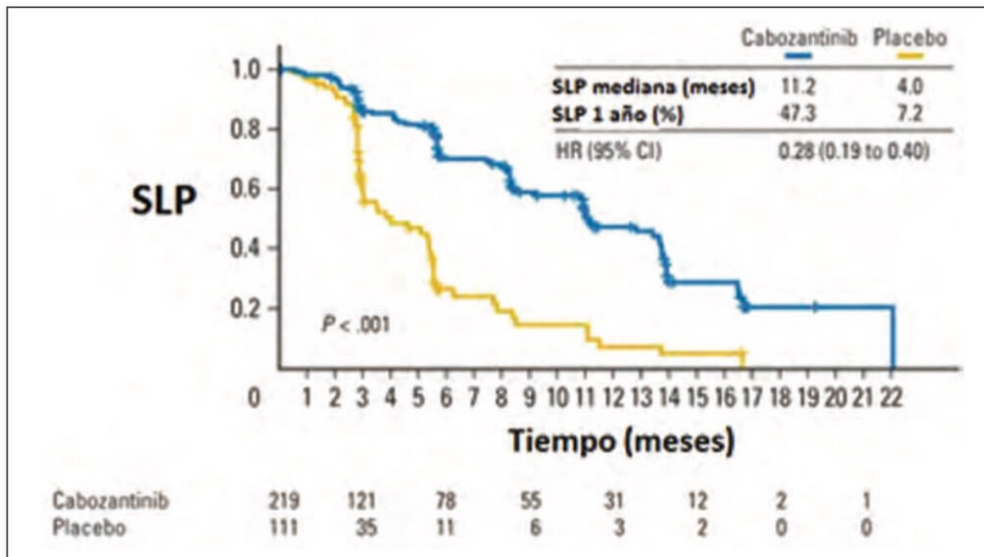
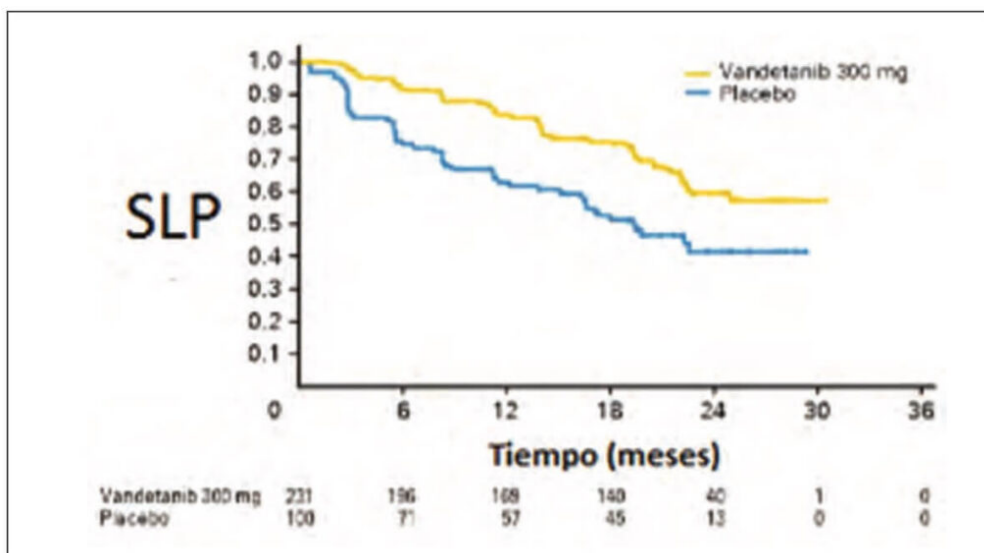


Figura 2. Supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con cabozantinib



Este beneficio se observó independientemente del estatus mutacional de RET.

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

La TR fue de 28% (grupo ITK) vs. 0% (grupo placebo) ($p < 0.001$).

Respecto de la toxicidad, se observaron efectos adversos grado III-IV en 69% de los casos, siendo los más comunes: diarrea (16%), eritrodismestesia palmo-plantar (12.6%) y astenia (9%), junto con la toxicidad asociada al bloqueo de la vía VEGF (hipertensión, fístulas y perforación gastrointestinal).

Sunitinib

Sunitinib es un inhibidor oral multikinasa (VE-GFR-1, VEGFR-2, PDGFR, c-Kit). Su eficacia en cáncer de tiroides (diferentes histologías) avanzado fue observada en un estudio fase II de Ravaudy col.¹⁴, donde se observó una tasa de respuesta del 67% en CDT refractarios a radio-iodo, y de 87% en CMT avanzado. Cabe destacar que la respuesta predominante fue la de estabilidad, siendo la respuesta parcial de 8 y 13% respectivamente (no se observaron respuestas completas).

Otro estudio fase II de Cohen y col.¹⁵ evidenció números semejantes, con tasas de respuesta parcial de 13% y enfermedad estable de 68% en pacientes con CDT avanzado.

Motesanib

Es un inhibidor oral multikinasa (bloquea VEGFR 1-3, PDGFR y KIT), que fue evaluado en un estudio fase I, con un bajo número de pacientes ($N = 7$) con carcinoma avanzado de tiroides y mostró respuesta parcial (RP) en casi el 50% de los mismos.

En un estudio fase II realizado por Sherna y col.¹⁶, 93 pacientes con CDT radio-iodo refractarios, la TR fue menor, con enfermedad estable en 67% de los casos, y RP en 14%. La SLP estimada fue de 10 meses, con una mediana de duración de respuesta de 8 meses.

Pazopanib

Este inhibidor oral multikinasa (VEGFR1-3, PD-GFR-a, PDGFR-b y c-KIT) también fue evaluado en esta enfermedad.

En un estudio fase II, la TR fue de 49% en CDT avanzado, y 0% en carcinomas anaplásicos¹⁷.

En el estudio fase II de Bible y col.¹⁸, 35 pacientes con CMT avanzado, 5 presentaron RP con 9.4 y 19.9 meses de mediana de SLP y SVG, respectivamente.

Lenvatinib

Por último, mencionaremos esta nueva droga, quizá en la que están depositadas las mayores expectativas dentro de

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

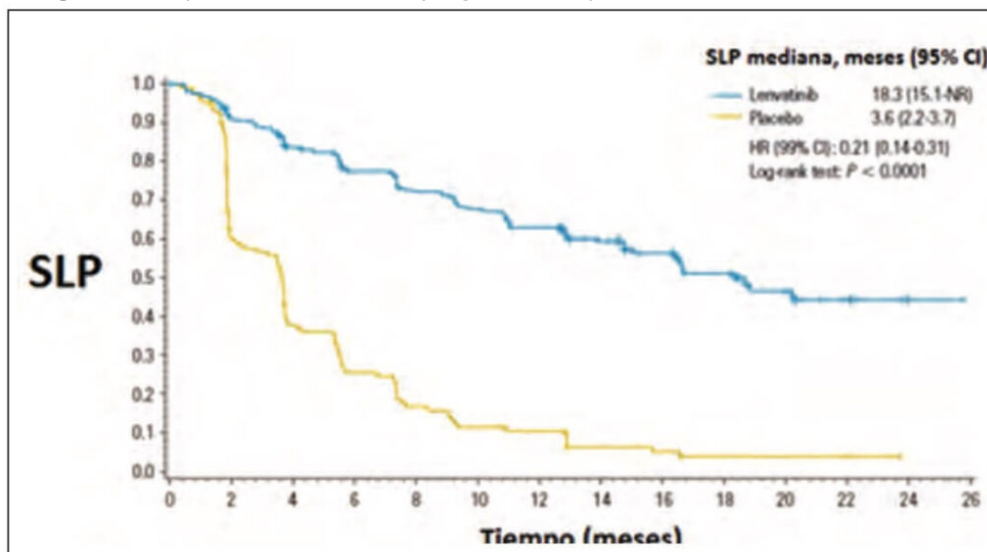
Agustín Falco

las nuevas moléculas en el tratamiento de esta afección.

Lenvatinib (E7080) es un inhibidor oral multikinasa (bloquea VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR α , RET y KIT), que mostró excelentes resultados en estudios fase II en CDT. Fue presentado por el Dr. Martin Schlumberger del Instituto Gustave Roussy (Francia) en la Reunión Anual de ASCO 2014 (Chicago, IL), un estudio fase III (SELECT TRIAL)¹⁹, donde se aleatorizaron 392 pacientes con CDT radio-iodo refractarios a lenvatinib 24 mg/día vs. placebo. Se incluyeron pacientes con tratamiento previo con ITKs.

Se observó un incremento en la SLP (objetivo primario): 18.3 meses grupo lenvatinib vs. 3.6 meses grupo placebo (hazard ratio 0.21, 95% [CI] 0.14-0.31; $P < 0.0001$) (Fig. 3). Este beneficio se evidenció en todos los subgrupos predefinidos, incluso si habían sido tratados previamente o no con ITKs.

Figura 3. Supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con lenvatinib



Como dato interesante, es importante destacar el patrón de respuesta. Se observaron, a diferencia del resto de las moléculas evaluadas (y mencionadas en su mayoría previamente), respuestas completas en 1.5% de los casos tratados, con RP de 63.2%.

Respecto de la toxicidad, los efectos adversos grado III o mayor ($> 5\%$) observados más frecuentemente fueron: hipertensión (42%), proteinuria (10%), pérdida de peso (10%) y diarrea (8%). Se requirió reducir la dosis en 78.5%, con discontinuación del tratamiento secundario a toxicidad en 14.2% de los pacientes tratados.

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

Inhibidores de la farnesyl transferasa (FTPasa)

Manumicina es una molécula con acción inhibitoria selectiva de la FTPasa, con acción antitumoral en modelos preclínicos que inhibe la vía RAS e induce apoptosis, aunque demasiado tóxica para el tratamiento como monoterapia.

La combinación de sorafenib y tipifarnib fue analizada en un estudio fase I²⁰.

Fosfato de combretastatin A4 (CA4P)

Se trata de un compuesto con acción anti-microtúbulo. En un estudio fase I, un paciente con diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides presentó una respuesta completa (RC) prolongada (9 años) con CA4P monoterapia²¹.

Datos preliminares de un estudio fase II con 26 pacientes con CAT falló en evidenciar respuestas objetivas, aunque se logró estabilizar la enfermedad por 12 meses en 7 pacientes²².

Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio fase III de esta molécula asociada a carboplatino más paclitaxel.

Discusión

Estas nuevas moléculas se muestran, al menos algunas de ellas, como agentes “prometedores” en el tratamiento de esta enfermedad, que se presenta con mal pronóstico en este escenario a causa de falta de tratamientos efectivos y de respuesta a las drogas citotóxicas convencionales.

En la estrategia terapéutica de esta enfermedad, al igual que en otras dentro de la oncología, es importante establecer marcadores de respuesta a las distintas opciones de tratamiento que se disponen (factores predictivos).

Aún no disponemos de más herramientas que la histología (diferenciado vs. medular) como factor “predictivo” de respuesta ante los diferentes tratamientos disponibles.

En resumen, se podría decir que aún hay mucho camino por recorrer en la búsqueda de tratamientos eficaces; sin embargo, el mejor entendimiento de su fisiopatogenia, como así también de las diferentes vías oncogénicas involucradas en su desarrollo, permitirán descubrir nuevas moléculas que se presenten como opciones válidas para el tratamiento de esta enfermedad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco

Bibliografía

1. Deshpande H, Gettinger S, Sosa JA. Axitinib. The evidence of its potential in the treatment of advanced thyroid cancer. *Core Evid* 2010; 4: 43-8.
2. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 292-306.
3. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1193-204.
4. Leboullex S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 299-310.
5. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 119-28.
6. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic non anaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* 1990; 76: 480-3.
7. Argiris A, Agarwala SS, Karamouzis MV, Burmeister LA, Carty SE. A phase II trial of doxorubicin and interferon alpha 2b in advanced, non-medullary thyroid cancer. *Invest New Drugs* 2008; 26: 183-8.
8. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1675-84.
9. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4714-9.
10. Brose M, Nutting C, Jarzab B, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: (suppl; abstr 4).
11. Hoffmann S, Gläser S, Wunderlich A, et al. Targeting the EGF/VEGF-R system by tyrosine-kinase inhibitors: a novel antiproliferative/antiangiogenic strategy in thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 589-96.
12. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134-41.
13. Schoffski P, Elissi R, Müller S, et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol* 2012; 30: (suppl; abstr 5508).
14. Ravaud A, de la Fouchardière C, Courbon F, et al. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 6058.
15. Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 6025.
16. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 31-42.
17. Bible KC, Smallridge RC, Maples WJ, et al. Phase II trial of pazopanib in progressive, metastatic, iodine-insensitive differentiated thyroid cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27: 3521.
18. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1687-93.
19. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr LBA6008).
20. Hong D, Camacho L, Ng C, et al. Phase I study of tipifarnib and sorafenib in patients with biopsiable advanced cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: (18S): 3549.
21. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, et al. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin A4 phosphate on a single dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 3408-16.
22. Cooney MM, Savvides P, Agarwala S, et al. Phase II study of combretastatin A4 phosphate (CA4P) in patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 5580.

Carcinoma avanzado de tiroides. Nuevas opciones terapéuticas

Agustín Falco