



# Medicina de precisión en el cáncer anaplásico de tiroides

Nieves Martínez Lago  
Servicio de Oncología Médica  
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

## COIs

- Employment: Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol
- Consultant, advisory role or speaking: Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Esteve, Ipsen, Leopharma, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Servier, Takeda.
- Travel grant: Amgen, Advanz, Ipsen, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Servier.

## Caso clínico

- Mujer, 64 años.
- Como AP de interés destaca asma extrínseco a tratamiento biológico con benralizumab.
- Mayo 2023: Hallazgo casual en ecografía cervical realizada extramuros:
  - Glándula tiroides de tamaño normal y ecotextura heterogénea, inespecífica.
  - Caudal y lateralmente al LTD lesión de 10x5 mm sugestiva de adenopatía.
  - Caudalmente al LTI lesión de 6x3 mm sugestiva de adenopatía.
  - En mediastino derecho lesión sólida, hipoeoica, polilobulada y heterogénea, sugestiva de adenopatía vs. Carcinoma de paratiroides.
- TC cérvico-torácico: Lesión de 31 mm en la región paratraqueal derecha, sugestiva de conglomerado adenopático.
- BAG de lesión paratraqueal derecha: CARCINOMA PAPILAR DE ORIGEN TIROIDEO.

## Caso clínico

- 24.08.2023: Tiroidectomía total + vaciamiento recurrencial bilateral.
  - Anatomía patológica: 2 focos de 4 y 3 mm de carcinoma papilar de tiroides subtipo clásico en LTD y LTI. Invasión perineural. 3/10 adenopatías vaciamiento recurrencial derecho y 1/11 adenopatías en vaciamiento recurrencial izquierdo. Presencia de carcinoma en tejidos blandos con marcada afectación fibroinflamatoria sin evidencia de tejido linfoide. AJCC: p(m) T1a pN1a.
- Septiembre 2023: Fijación de radiotrazador a nivel del lecho tiroideo. No se visualizan otros focos patológicos de captación a distancia.
- Octubre 2023: 125 mCi de <sup>131</sup>I.

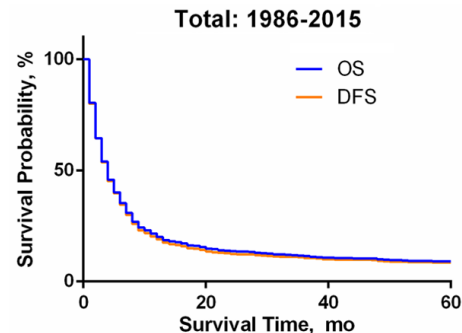
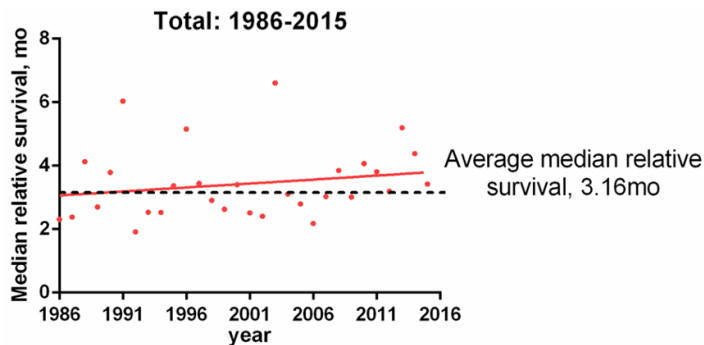
## Caso clínico

- Ecografía Tiroidea enero 2024: A nivel del lecho quirúrgico paratraqueal derecho, intratorácico, se identifica imagen compatible con resto tumoral de 16 x 18 x 21 mm.
- Ecografía Tiroidea abril 2024: Crecimiento de la lesión a nivel paratraqueal derecho de 23 x 25 x 37 mm que engloba a la arteria carótida común derecha.
- TC cervical abril 2024: Masa de 41 x 43 x 45 mm en región cérvico-torácica derecha hasta la región paratraqueal derecha. Infiltra la región proximal de la carótida común y la subclavia y se encuentra en íntimo contacto con la pared posterolateral de la tráquea y el esófago.
- PET-TC abril 2024: enfermedad metastásica ganglionar a nivel paratraqueal derecha, supraclavicular, ventana aortopulmonar, prevasculares, subaórticas, subcarinales, hiliares bilaterales y portocavas.
- Biopsia: Carcinoma anaplásico de tiroides con diferenciación escamosa. Mutación BRAF V600E.

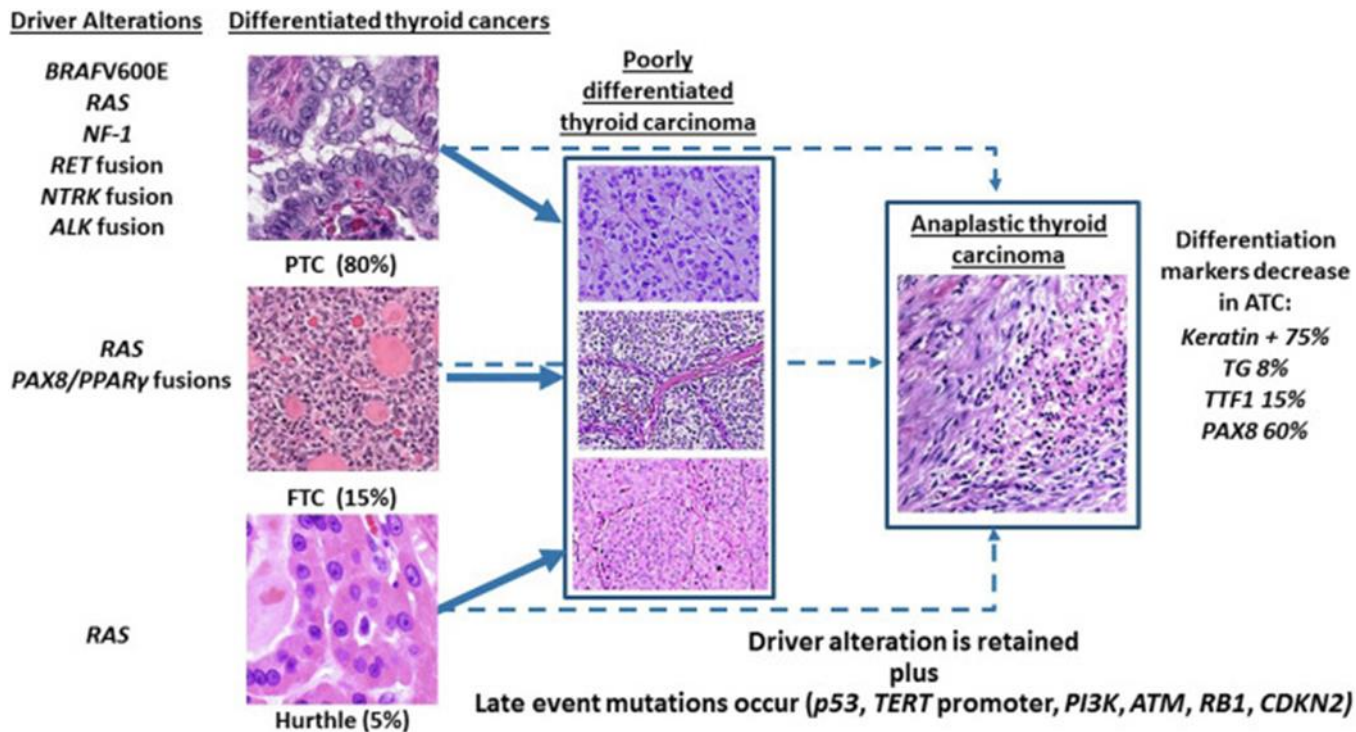
**Carcinoma anaplásico de tiroides con diferenciación escamosa en el seno de carcinoma papilar de tiroides subtipo clásico estadio IVC. BRAF V600Emt.**

## Carcinoma anaplásico de tiroides (ATC)

- Representa <2% de las neoplasias tiroideas y el responsable del 50% de la mortalidad.
- Comportamiento agresivo: raramente debuta como enfermedad localizada, tiempo de duplicación en torno a 10 días y resistencia a la quimioterapia en menos de 3 meses.



## Desde el carcinoma diferenciado al ATC



## Alternativas terapéuticas en ATC

- ✓ Quimioterapia.
- ✓ TKI.
- ✓ Fármacos anti-PD1/PD-L1.
- ✓ Terapias dirigidas.



## TKI en ATC: Eficacia limitada

### Axitinib (N=2)

**Table 3.** Response to Treatment by Histology

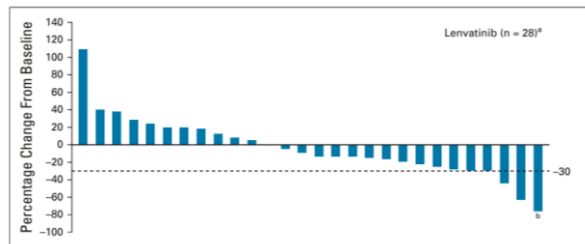
Histology	No. of Patients			
	PR	SD	PD	IND
Papillary, n = 30	8	12	2	8
Follicular, n = 15	6	7	1	1
Medullary, n = 11	2	3	0	6
Anaplastic, n = 2	1	0	1	0
Other, n = 2	1	1	0	0

### Sorafenib (N=4)

**Table 3.** Tumor Response According to RECIST

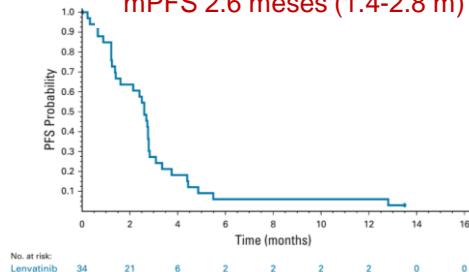
Parameter	PTC Arm A and Chemotherapy-Naive PTC Arm B Patients		Arm B					
	No.	%	PTC (patients with prior chemotherapy)		HTC or FTC		ATC	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Total patients	33		8		11		4	
Assessable patients	28	85	8	100	10	91	4	
Best response by RECIST								
Complete response	0		0		0		0	
PR*	5	15	1	13	0		0	
SD	19	57	6	75	9	82	1	25
Progressive disease	4	12	1	12	1	9	3	75
Durable SD, ≥ 6 months	19	57	4	50	6	54	1	25

### Lenvatinib (Fase II, N=34)

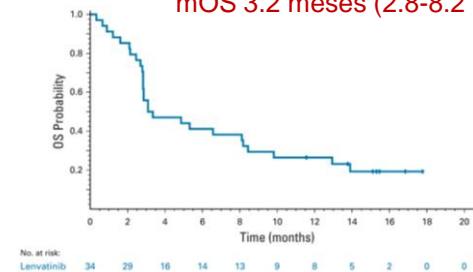


ORR 2.9%, DCR 52.9%

#### A mPFS 2.6 meses (1.4-2.8 m)

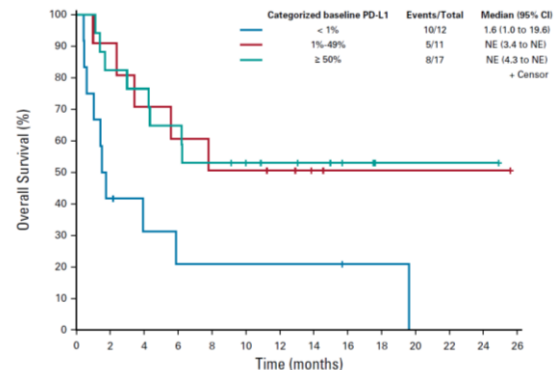
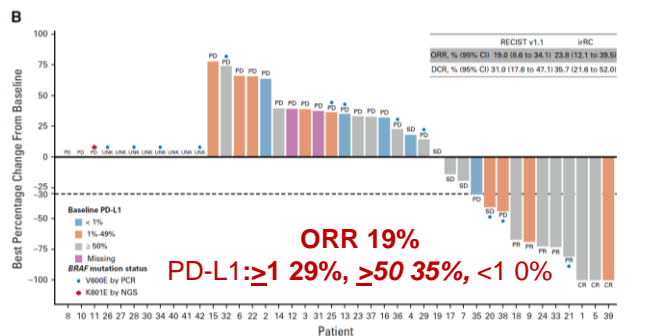


#### B mOS 3.2 meses (2.8-8.2 m)



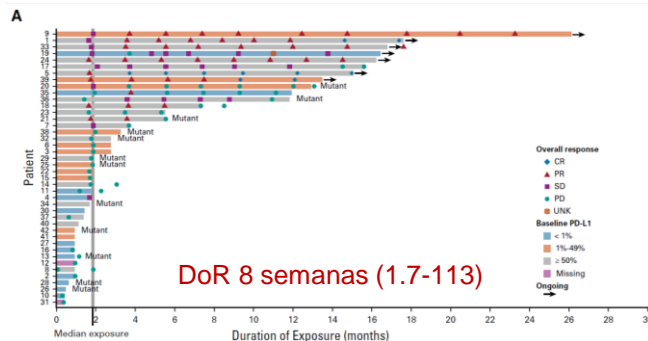
## Anti-PD1/PD-L1 en ATC: Cierta actividad en ATC PD-L1 positivo

### Spartalizumab (Fase II, N=42)



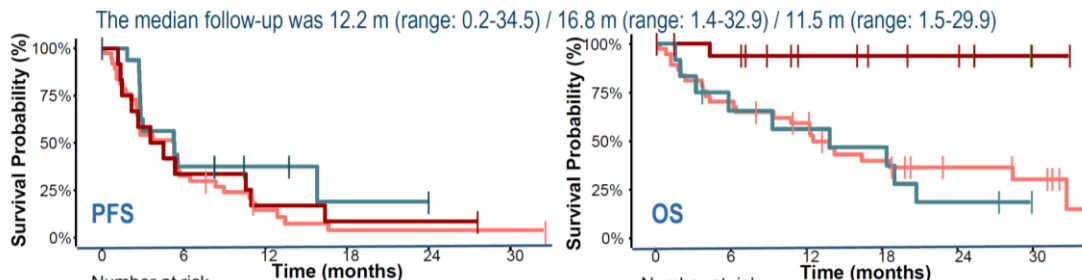
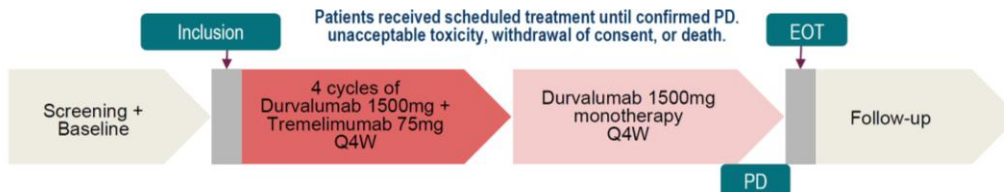
No. at risk: (No. cumulative events)

Baseline PD-L1	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
< 1%	12 (0)	5 (7)	3 (8)	2 (9)	2 (9)	2 (9)	2 (9)	2 (9)	1 (9)	1 (9)	0 (10)			
1%-49%	11 (0)	9 (1)	7 (3)	6 (4)	5 (5)	5 (5)	4 (5)	2 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0 (5)
≥ 50%	17 (0)	14 (3)	13 (4)	11 (6)	9 (8)	7 (8)	6 (8)	5 (8)	3 (8)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	0 (8)



**mOS 5.9 meses (OS 1 año 40%)**  
**mOS según PD-L1: <1 1.6 meses, >1 NE**  
**mPFS 1.7 meses (PFS 1 año 17%)**  
**PFS 1 año según PD-L1: <1 0%, 1-49 20%, ≥50 29%**

## Combo anti-PD1/PDL1 + anti-CTLA4: Estudio DUTHY



	DTC (C1)	MTC (C2)	ATC (C3)
Number at risk	37	19	12
	12	6	4
	4	3	2
	1	1	1
	1	1	1
	1	0	0

	6m PFS, % (95%CI)	Median PFS; m (95%CI)
DTC	32.4 (20.4-51.6)	5.3 (2.7-6.5)
MTC	37.5 (19.9-70.6)	5.3 (2.8-NR)
ATC	33.3 (15-74.2)	4 (2.2-NR)

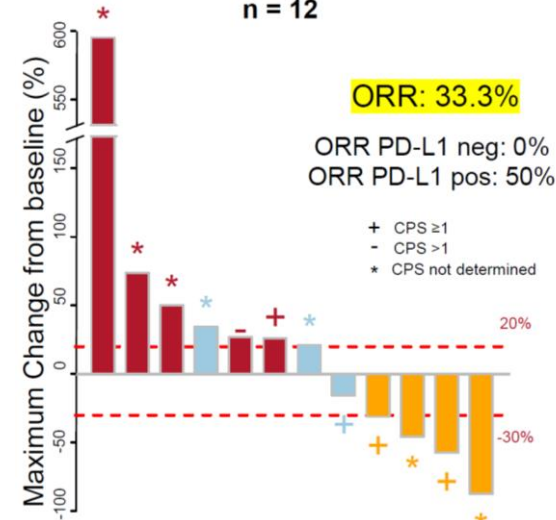
	DTC	MTC	ATC
Number at risk	37	19	12
	26	15	7
	20	10	6
	12	8	5
	7	7	2
	5	7	0

	6m OS, % (95%CI)	Median OS; m (95%CI)
DTC	70.3 (57-86.7)	12.5 (9.4-NR)
MTC	93.8 (82.6-100)	NR
ATC	65.6 (43.2-99.8)	13.8 (5.7-NR)

NR: not reached

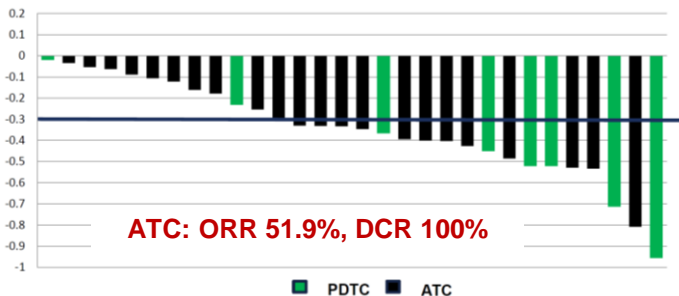
author. Permission is required for re-use.

**ATC (C3)**  
n = 12

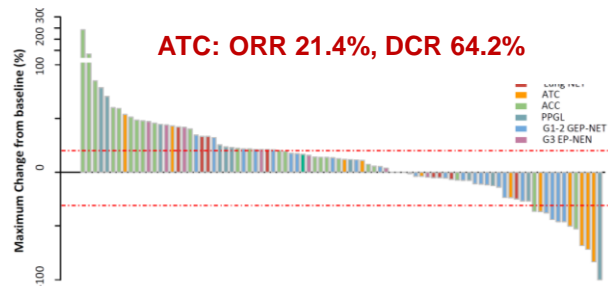


## Combos anti-PD1/PDL1 + TKI

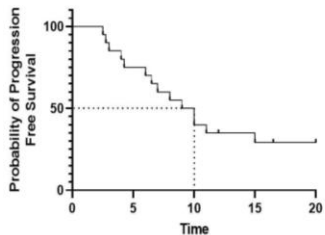
### Pembrolizumab + Lenvatinib (Fase II ATLEP, ATC N=27)



### Atezolizumab + Cabozantinib (Fase II CABATEN, ATC N=14)

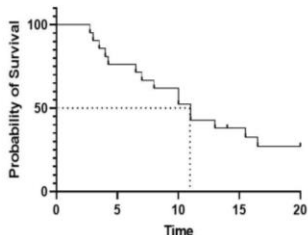


#### PFS PFS proportions: ATC pts

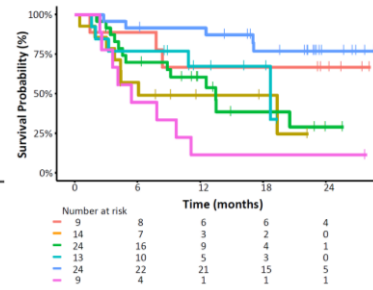
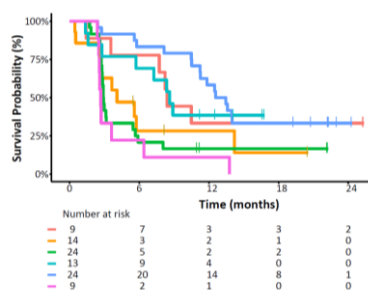


Median PFS: 10 mo  
PFS 12 mo : 41.2 %

#### OS Survival proportions: ATC pts

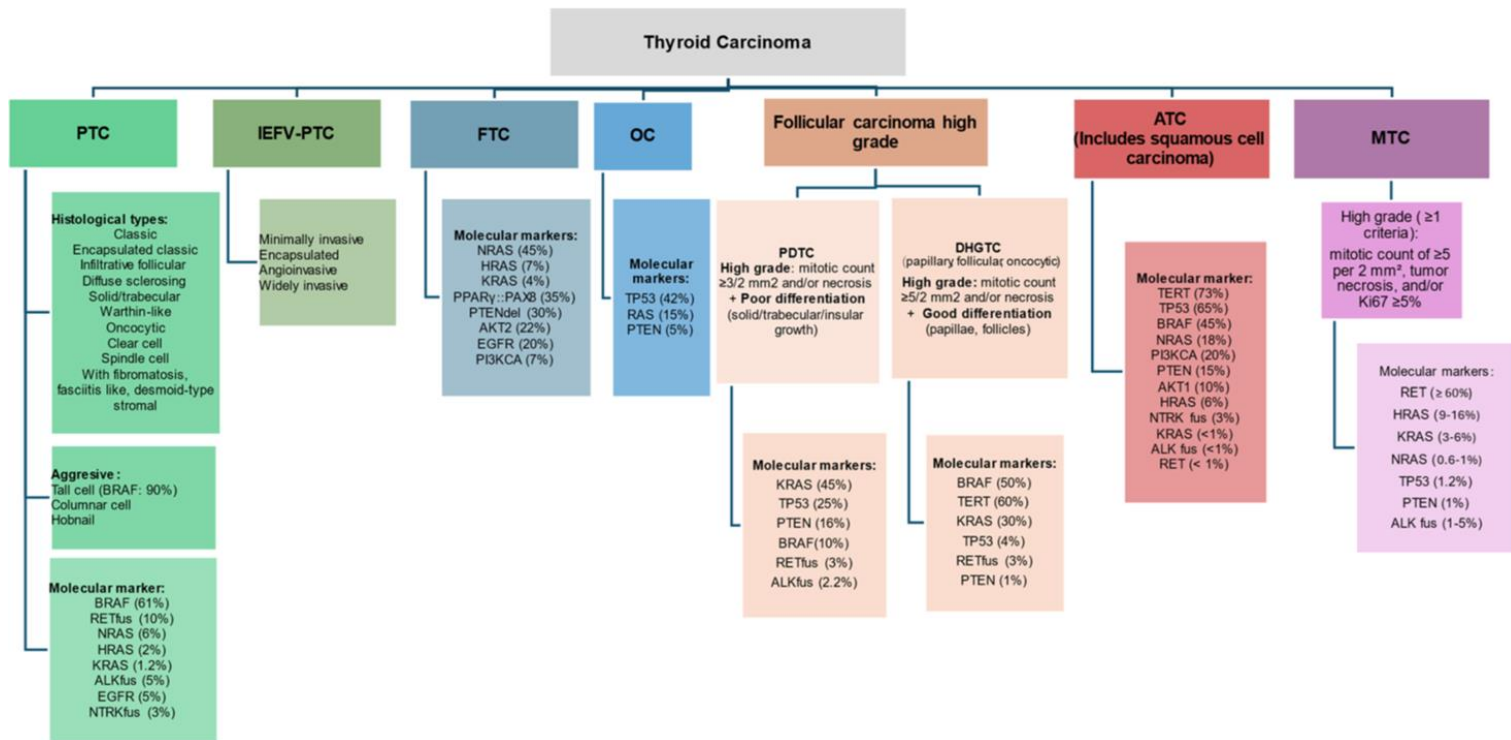


Median OS: 11 mo  
OS 12 mo: 44 %

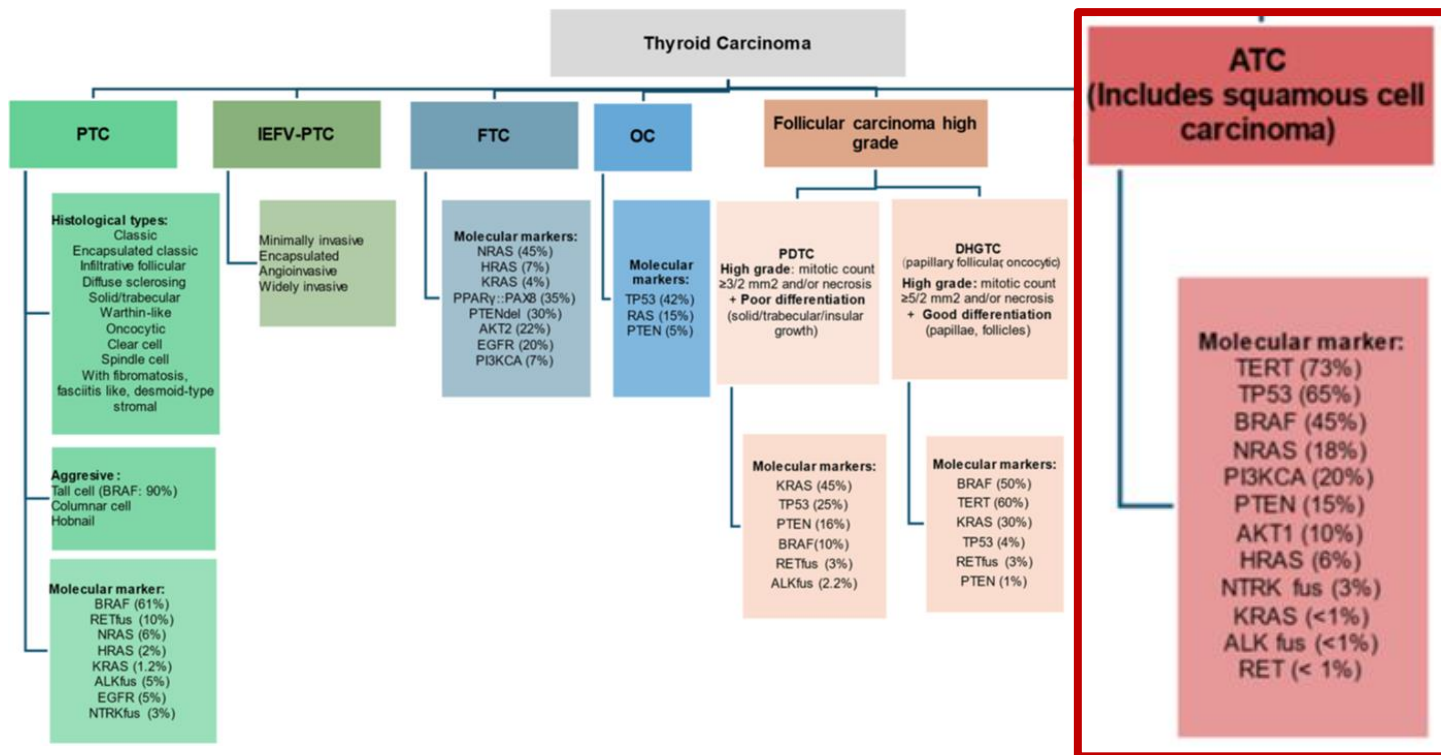


mPFS 4.1 meses (2.7-NR), 12m-PFS 28.3% (11.3-70.9)  
mOS: 6.1 m (4.4-NR), 12m-OS 49% (28.4- 84.5)

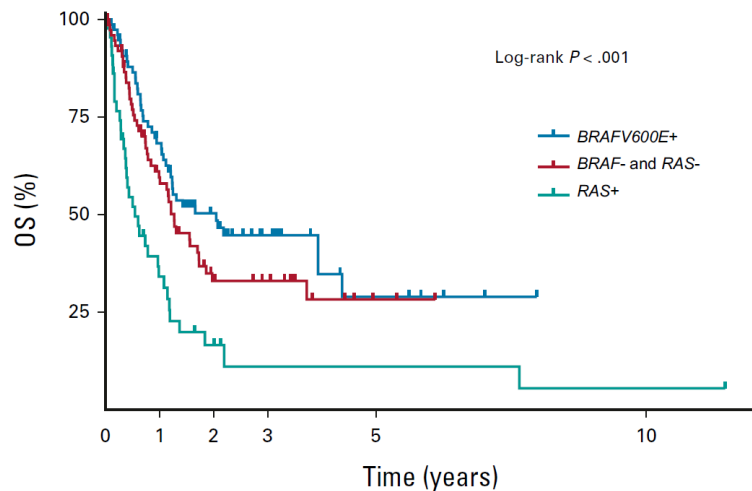
## Alteraciones moleculares en cáncer de tiroides



## Alteraciones moleculares en ATC



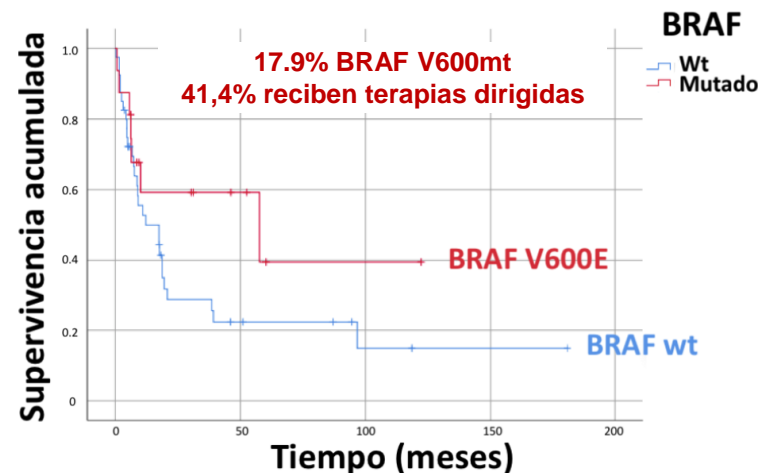
## Alteraciones moleculares en ATC: Impacto pronóstico



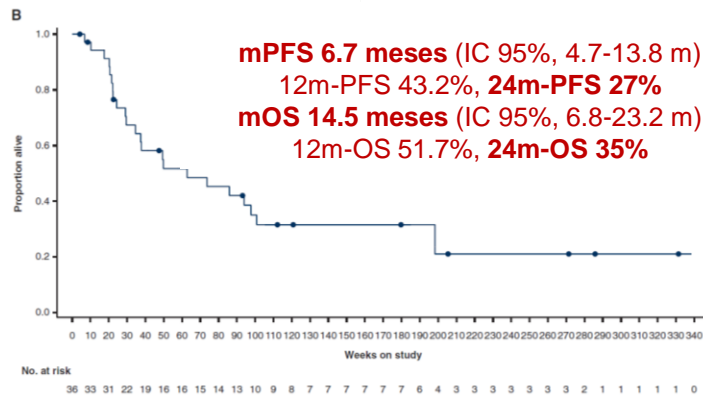
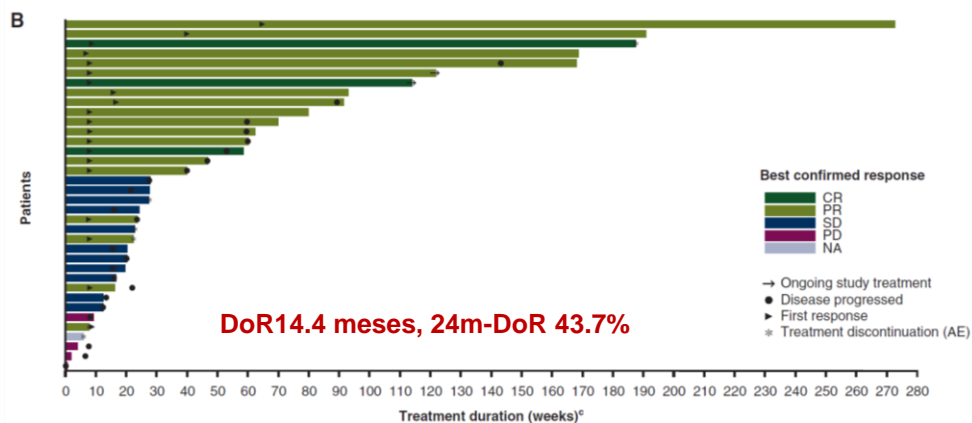
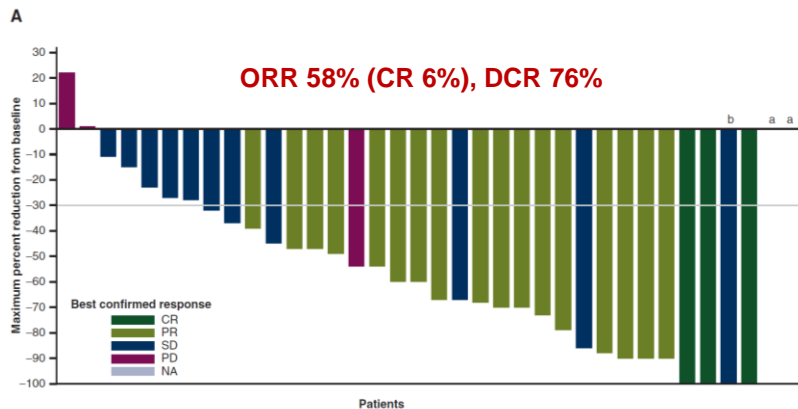
Driver Mutation Groups	1-Year OS, % (95% CI)	2-Year OS, % (95% CI)	3-Year OS, % (95% CI)	5-Year OS, % (95% CI)
All patients	54.9 (47.7-62.1)	35.1 (27.8-42.4)	33.4 (26.1-40.7)	25.7 (17.0-34.4)
BRAFV600E-mutated	64.3 (53.2-75.3)	47.0 (35.1-59.0)	45.1 (33.0-57.2)	30.1 (14.0-46.1)
BRAF and RAS wild-type	58.4 (46.9-69.8)	33.4 (21.8-45.1)	33.4 (21.8-45.1)	28.7 (15.4-41.9)
RAS-mutated	31.6 (17.0-46.1)	16.7 (4.4-29.1)	11.2 (0-23.3)	11.2 (0-23.3)

### mSG EN FUNCIÓN DE MUTACIÓN DE BRAF:

mSG BRAFm 57,6m (IC 95%: 0-144) vs. BRAF wt: 12,23m (IC 95%: 0,1-24),  $p=0,129$



## BRAF V600mt: ROAR BASKET Trial, cohorte ATC (N=36)





## BRAF V600mt: RWE Frances ATC

French retrospective analysis

407 ATC patients registered in the French ENDOCAN/TUTHYREF national database from Jan 1, 2010 to 31 Dec, 2020



Overall ATC cohort  
N= 360 patients

47 pts excluded (insufficient data)

225 (62.5%)  
Tumor genotyping

135 pts (37.5%) without tumor genotyping

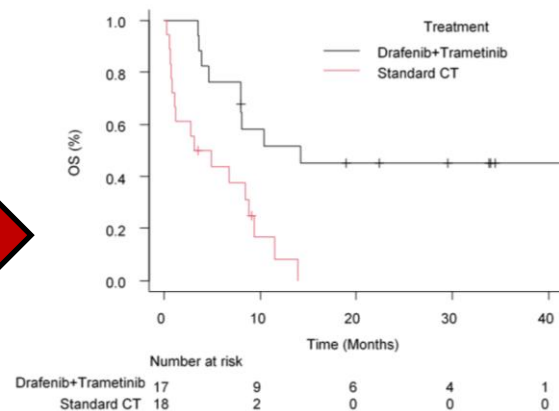
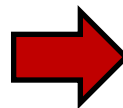
129 (57.3%)  
≥ 1 alteration

96 (42.7%)  
Wild-type /undetermined

NTRK fusion : 2.8% (2/71)  
ALK fusion : 2% (3/153)

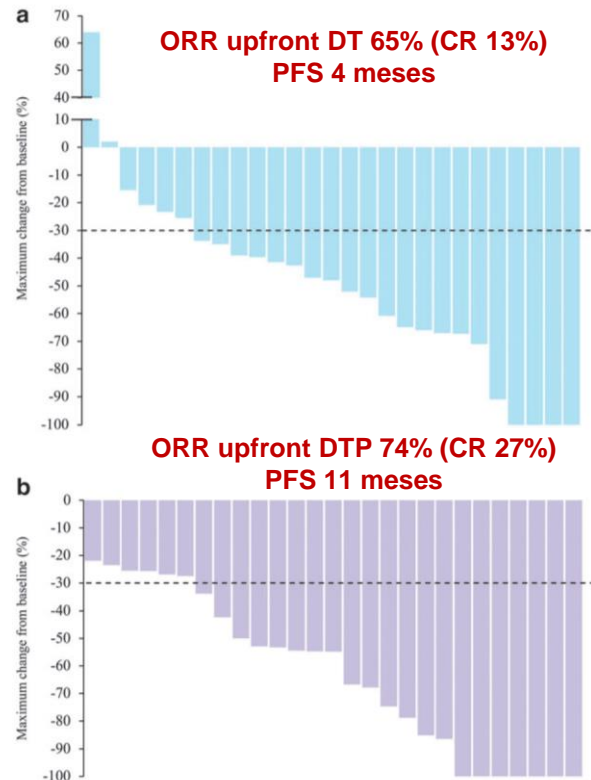
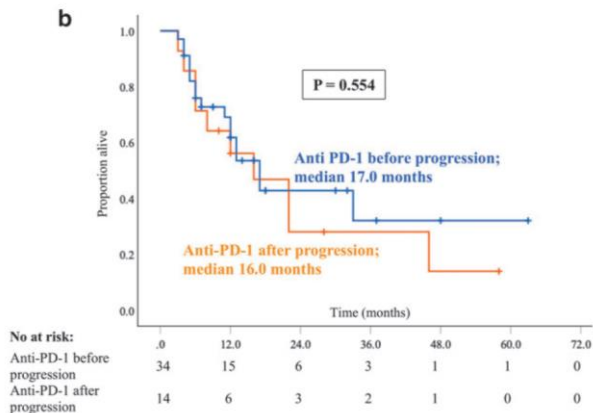
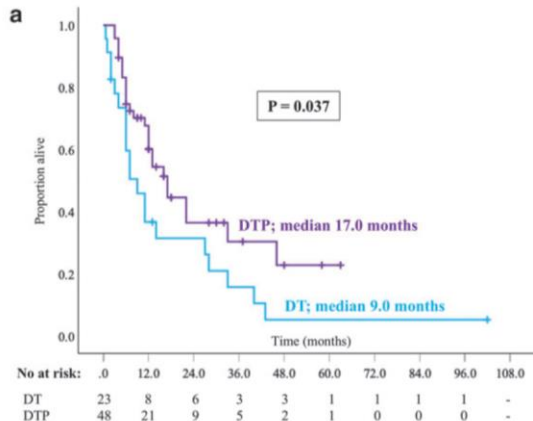
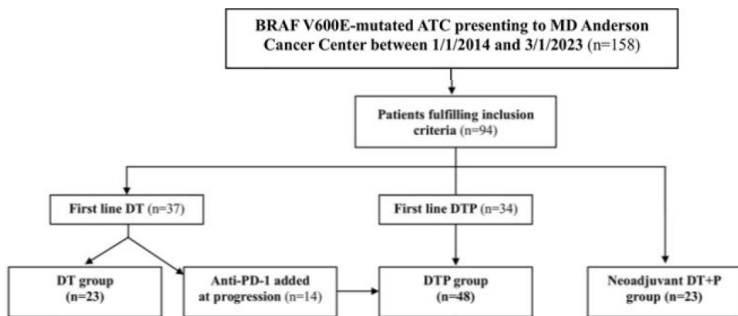
53/210 (25.2%)  
BRAF-V600E

Molecular genotyping was feasible and offered therapeutic options in 1/3 of cases

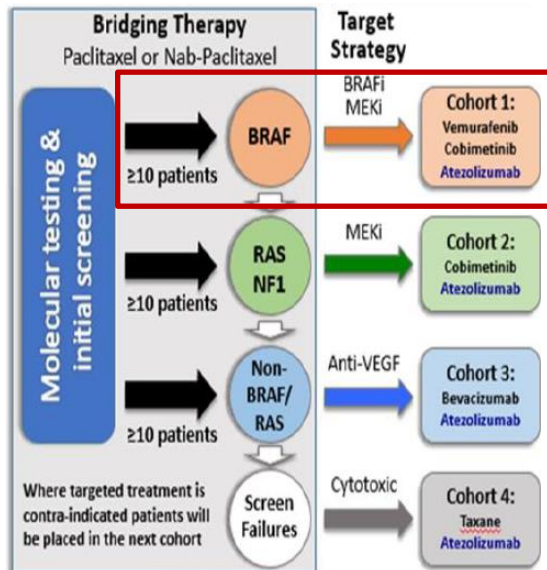


**OS BRAF V600Emt (N=53)**  
**D+T (N=17, 1L: 8 y 2L+: 9): 14.21 m (4.66-NE)**  
**V (N=4, 1L:1 y 2L+: 3): 14.91 m (6.88-NE)**  
**CT (N=18): 4.05 m (0.83-8.83)**  
**BSC (N=14): 1.33 m (0-56-NE)**

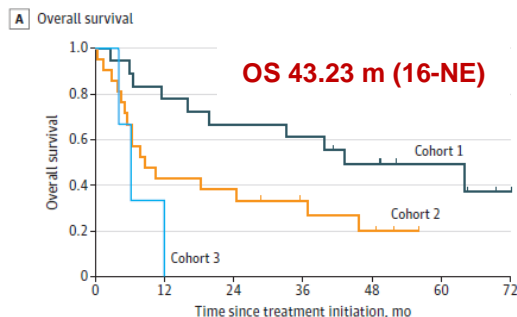
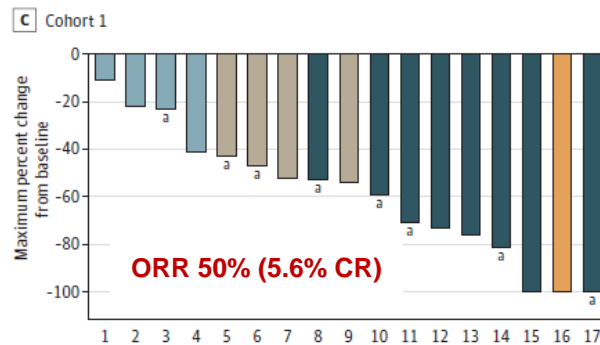
## BRAF V600mt: Combo anti-PD1/PD-L1 + iBRAF-iMEK



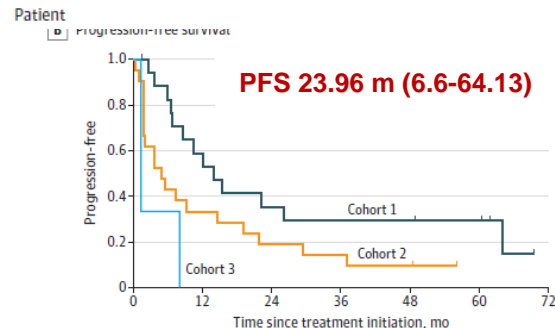
## BRAF V600mt: Combo anti-PD-L1 + iBRAF-iMEK (N=17)



Clinicaltrials.gov NCT03181100

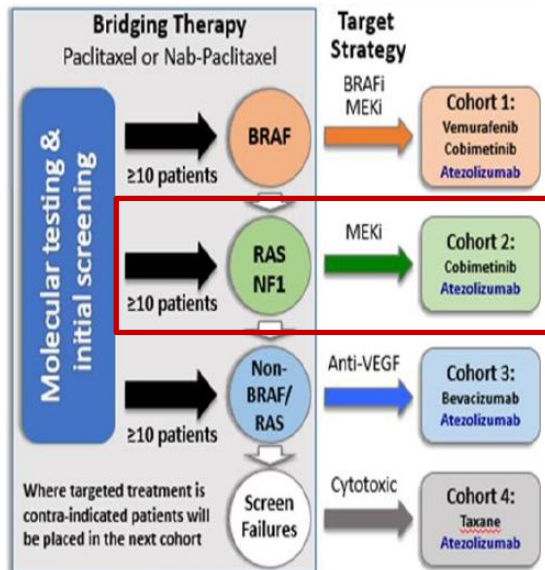


No. at risk (events)	0	12	24	36	48	60	72
Cohort 1	18 (4)	14 (2)	12 (1)	11 (2)	7 (0)	4 (1)	1
Cohort 2	21 (12)	9 (1)	8 (1)	5 (2)	3 (0)	0 (0)	0
Cohort 3	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

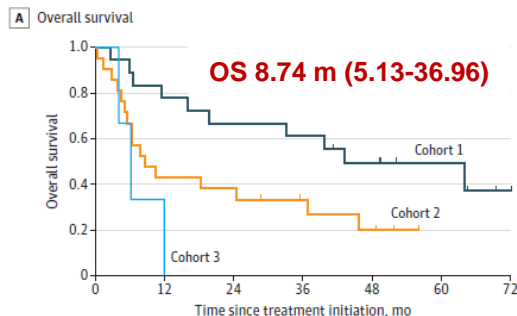
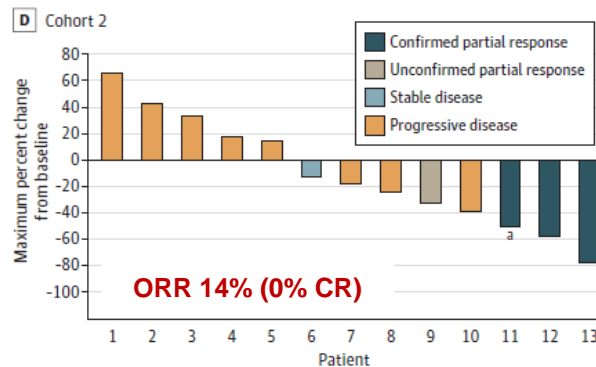


No. at risk (events)	0	12	24	36	48	60	72
Cohort 1	18 (7)	10 (4)	6 (1)	5 (0)	5 (0)	4 (1)	0
Cohort 2	21 (14)	7 (3)	4 (1)	3 (1)	2 (0)	0 (0)	0
Cohort 3	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

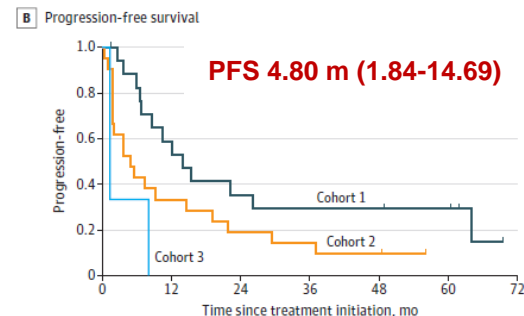
## RASmt: Combo anti-PD1/PD-L1 + iMEK (N=13)



Clinicaltrials.gov NCT03181100



	No. at risk (events)												
Cohort 1	18	(4)	14	(2)	12	(1)	11	(2)	7	(0)	4	(1)	1
Cohort 2	21	(12)	9	(1)	8	(1)	5	(2)	3	(0)	0	(0)	0
Cohort 3	3	(3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0

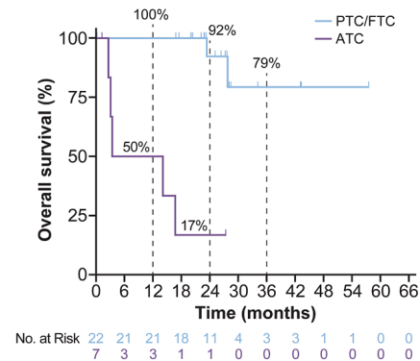
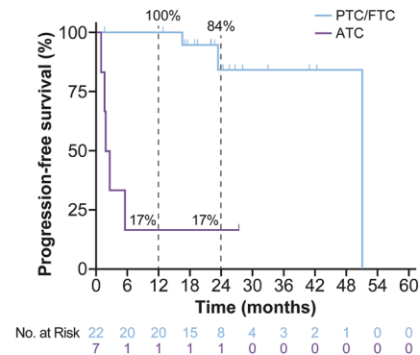
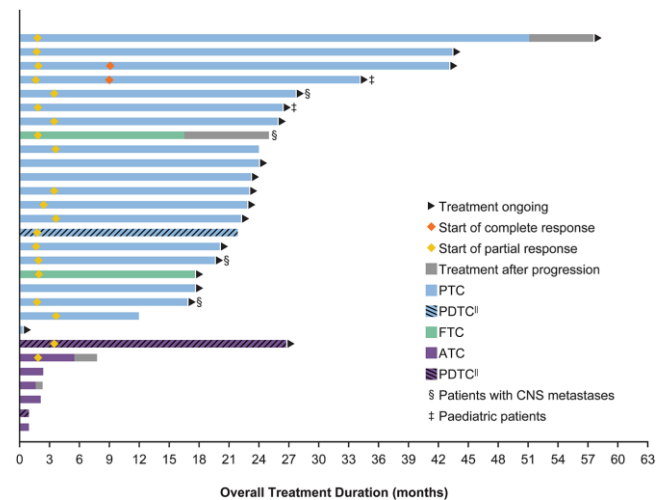
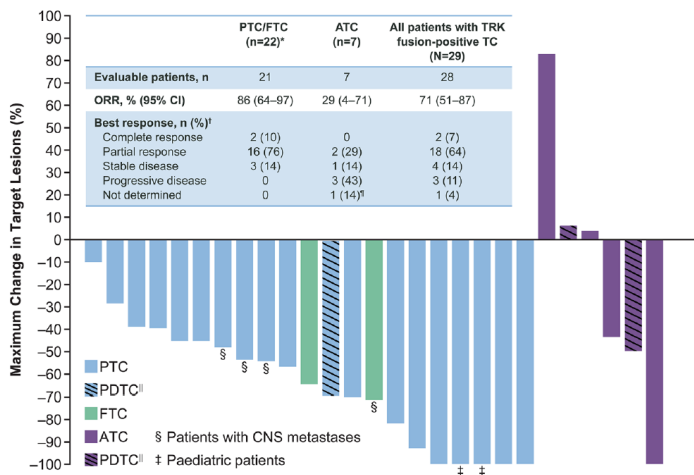


	No. at risk (events)												
Cohort 1	18	(7)	10	(4)	6	(1)	5	(0)	5	(0)	4	(1)	0
Cohort 2	21	(14)	7	(3)	4	(1)	3	(1)	2	(0)	0	(0)	0
Cohort 3	3	(3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0

## Fusiones NTRK (3%): Larotrectinib

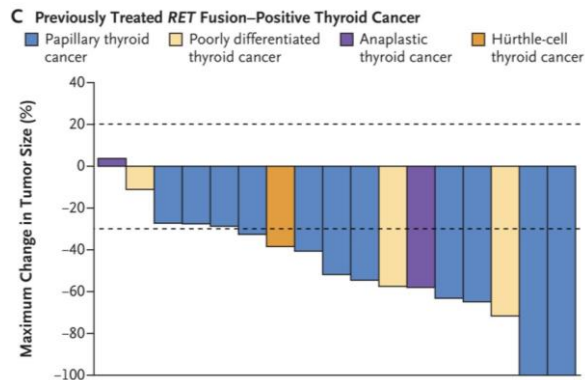
Análisis combinado Fase I, Fase I-II SCOUT, Fase II NAVIGATE  
(N=29, incluye ATC N=7)

**ATC: ORR 29%, DoR 12m 50%, PFS 24m 17%, OS 24m 17%.**

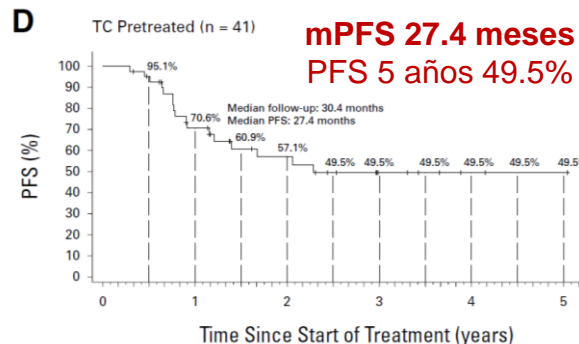
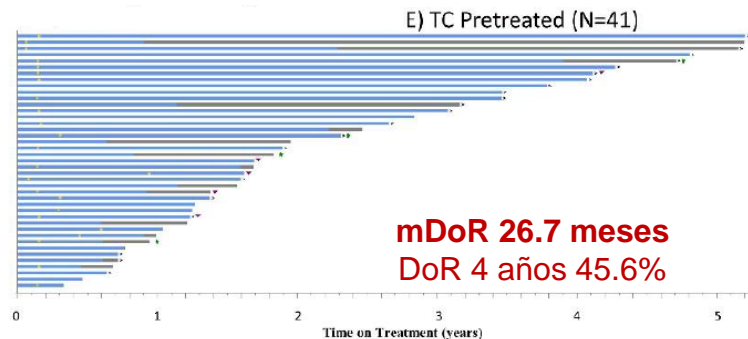


## Fusiones RET (<1%): Selpercatinib

**LIBRETTO-001**  
(N=66, incluye ATC N=4 pretratados)



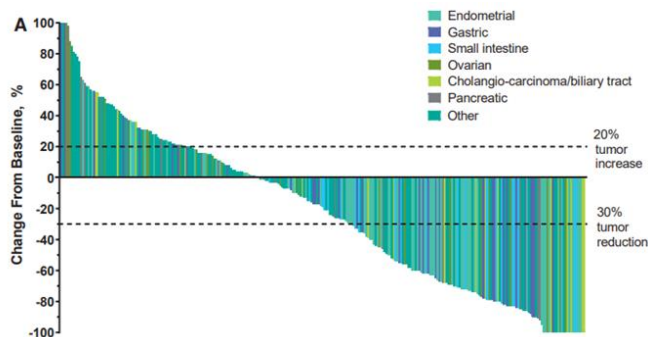
**ORR 85.4% (IC 95% 70.8-94.4)**  
**DCR 100% (91.4%-100%)**



Number at risk 41 41 39 37 32 28 25 22 20 17 16 15 15 14 12 11 10 10 7 7 6 5 4 4 3 2 2 2 2 2 0

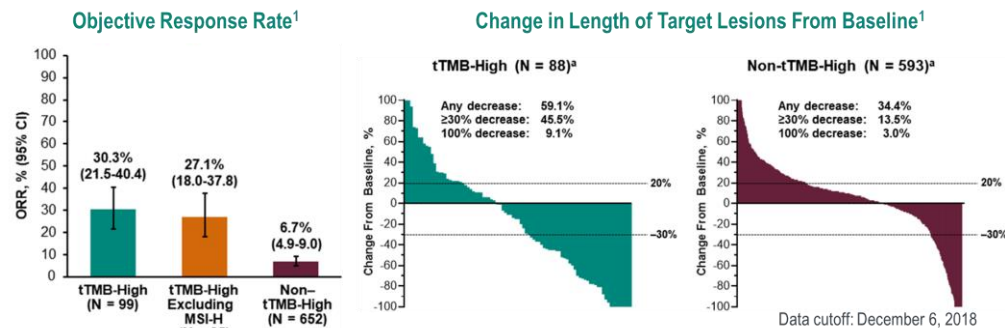
## Otras alteraciones moleculares: Indicaciones tumor agnósticas

dMMR/MSI-H (KEYNOTE-158)  
(Cáncer tiroides N=6)

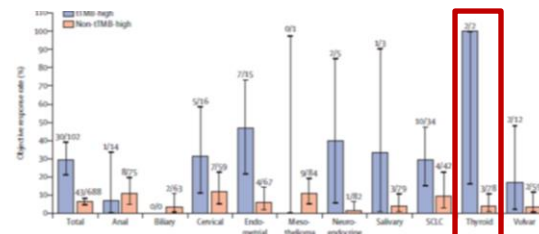


**ORR 30.8%** (CR 8.4%)  
mPFS 3.5 meses, **36m-PFS 24%**  
mOS 20.1 meses, **36m-OS 39.1%**

TMB-H (KEYNOTE-158)  
(Cáncer tiroides N=2)



**ORR 30.3%** (CR 9.1%)  
mPFS 2.1 meses, **24m-PFS 18.9%**  
mOS 11.7 meses, **24m-OS 34.5%**



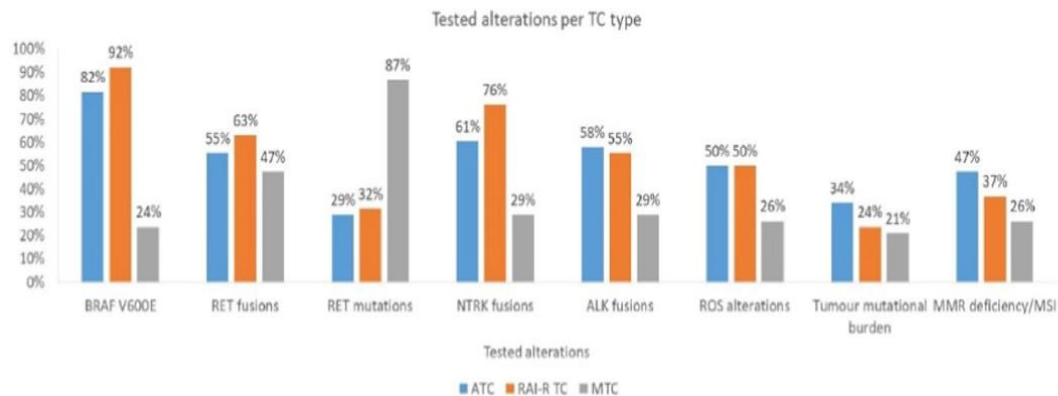
# ¿Cómo determinamos alteraciones moleculares en CAT?

## Técnicas de determinación de BRAF y otras alteraciones

	NGS	Inmunohistoquímica	PCR
Disponibilidad	En centros seleccionados	En todos los centros	En centros seleccionados
Tiempo hasta resultados	semanas	horas	horas-días
Cantidad de tejido	+++	+	++
Precio	+++	+	++
Detección simultánea varios biomarcadores	Si	Si* (sólo NTRK y dMMR)	Si*

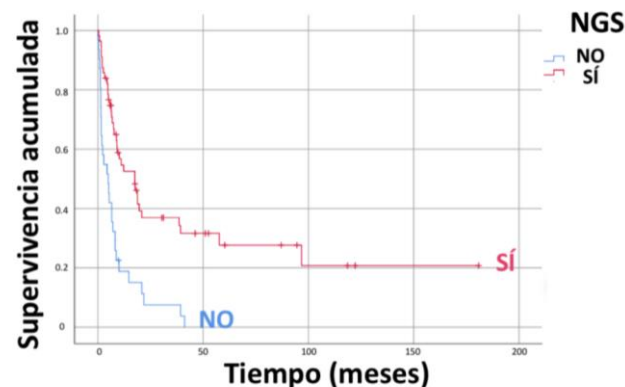


## ¿Determinamos las alteraciones moleculares en CAT?



### mSG EN FUNCIÓN DE DISPONIBILIDAD DEL PERFIL MUTACIONAL (NGS):

mSG NGS 17,5m (IC 95%: 9,3-25,3) vs. NO NGS 4,87m (IC 95%: 1,5-8,3),  $p < 0,05$



## Volvamos al caso clínico: ¿Qué pasó con nuestra paciente?

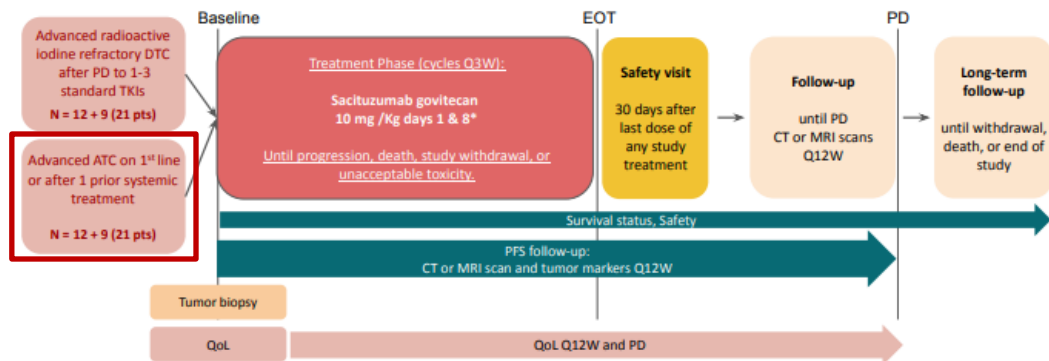
- 09.05.2024. Estridor incipiente → Iniciamos tratamiento de 1L con Dabrafenib + Trametinib
  - Desaparición del estridor. Sin toxicidades destacables.
  - Evaluado como enfermedad estable tras 2 y 4 ciclos.
- 12.11.2024. Acude a visita previo inicio ciclo 6.
  - Estridor incipiente y expectoración hemoptoica de 48 horas de evolución → tratamiento de soporte.
  - TC cervicotoracoabdominopélvico 13.11.2024: progresión ganglionar cervical y supraclavicular.

## Para llevarnos a casa...

En el manejo del ATC es fundamental:

- Establecer el diagnóstico de CAT de forma rápida y definitiva.
- El manejo multidisciplinar con participación inmediata y coordinada de los distintos profesionales implicados.
- La determinación de alteraciones moleculares accionables.
- El tratamiento con terapias dirigidas en los pacientes con alteraciones moleculares accionables.

## Estudio SETHY (GETNE-T2318)

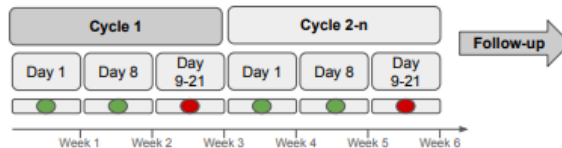


**Primary endpoint:** Objective Response Rate (ORR) according to RECIST 1.1

**Secondary endpoints:** Disease control rate (DCR), Duration of Response (DoR), Progression-free Survival (PFS), Overall Survival (OS), Safety, Patient reported outcomes, Translational research

**Cohort B:**  
Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

Days +/- 5  
Treatment with 10 mg/Kg  
Sacituzumab govitecan  
Weeks +/-1



● New dose of Sacituzumab govitecan 10 mg/Kg of body weight.

● No dose of Sacituzumab govitecan.

# XX SYMPOSIUM GETNE 2024



**T<sub>1</sub> H<sub>4</sub> A<sub>1</sub> N<sub>1</sub> K<sub>5</sub> Y<sub>4</sub> O<sub>1</sub> U<sub>1</sub>**

[Nieves.Purificacion.Martinez.Lago@sergas.es](mailto:Nieves.Purificacion.Martinez.Lago@sergas.es)

X @DraMartinezLago