




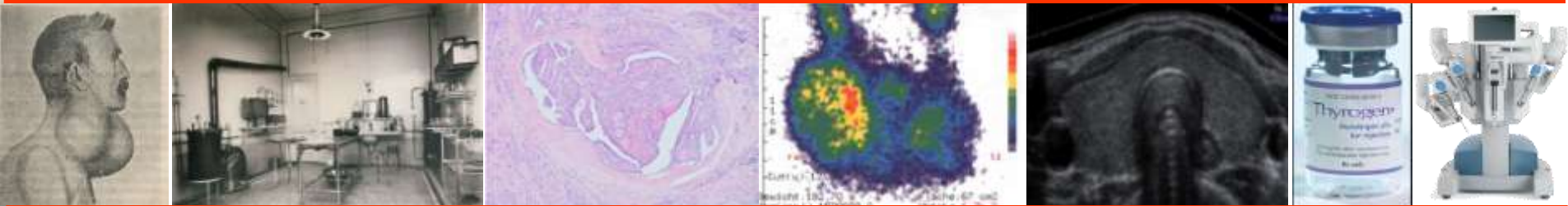
# CARCINOMA **MAL**DIFERENCIAT DE LA TIROIDE

## DEL CDT AL CDTRI



Carles Zafon  
S. Endocrinologia i Nutrició  
HU Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona  
[czafon@vhebron.net](mailto:czafon@vhebron.net)





## Elevated Serum Thyroglobulin

A MARKER OF METASTASES IN  
DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS

ANDRE J. VAN HERLE and ROBERT P. ULLER

*From the Department of Medicine, Division of Endocrinology, Center for the Health Sciences, University of California at Los Angeles, School of Medicine, Los Angeles, California 90024*

*The Journal of Clinical Investigation* Volume 56 August 1975 · 272-277

—SEIDLIN ET AL.

J. A. M. A.  
Dec. 7, 1946

## RADIOACTIVE IODINE THERAPY

Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma  
of the Thyroid

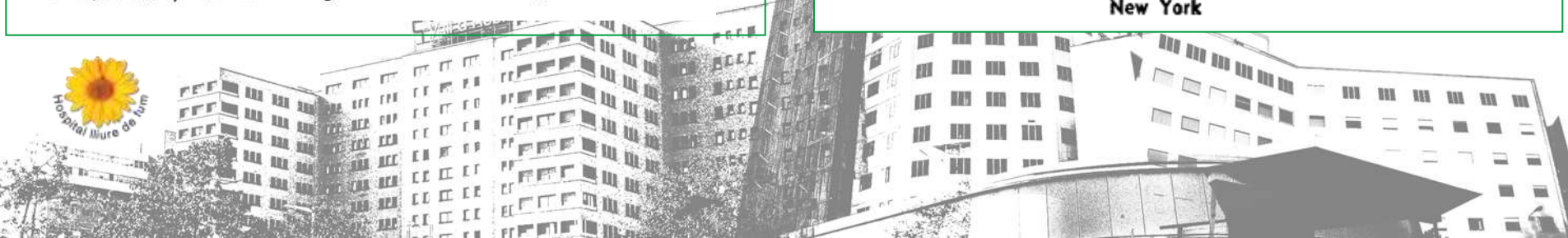
S. M. SEIDLIN, M.D.

L. D. MARINELLI, M.A.

and

ELEANOR OSHRY, B.S.

New York





Vall d'Hebron  
Hospital



298

BRITISH MEDICAL JOURNAL

4 AUGUST 1979

## Serum thyroglobulin concentrations and whole-body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation

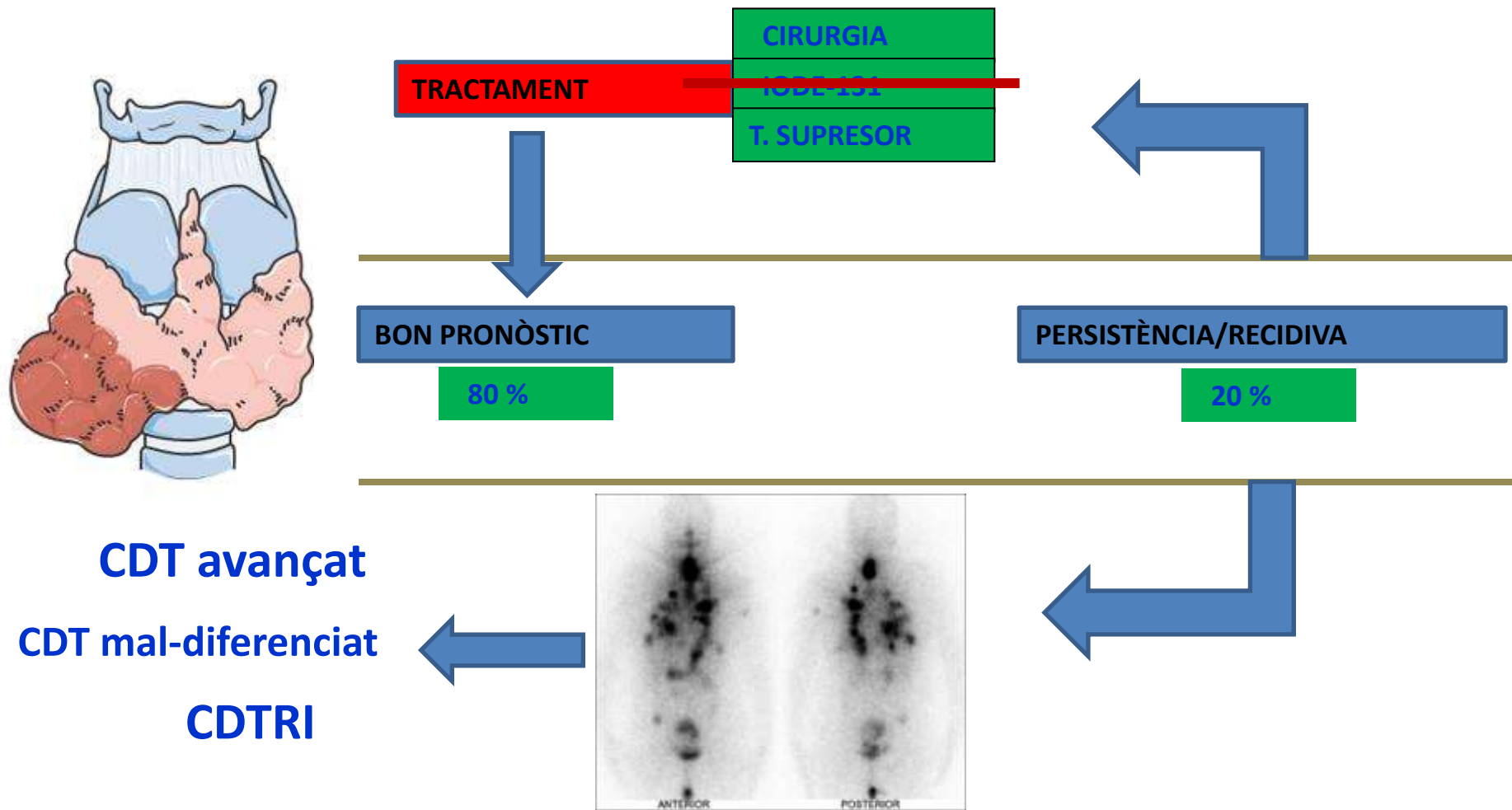
SERGE C NG TANG FUI, RAYMOND HOFFENBERG, MICHAEL N MAISEY, ELIZABETH G BLACK

*British Medical Journal*, 1979, 2, 298-300

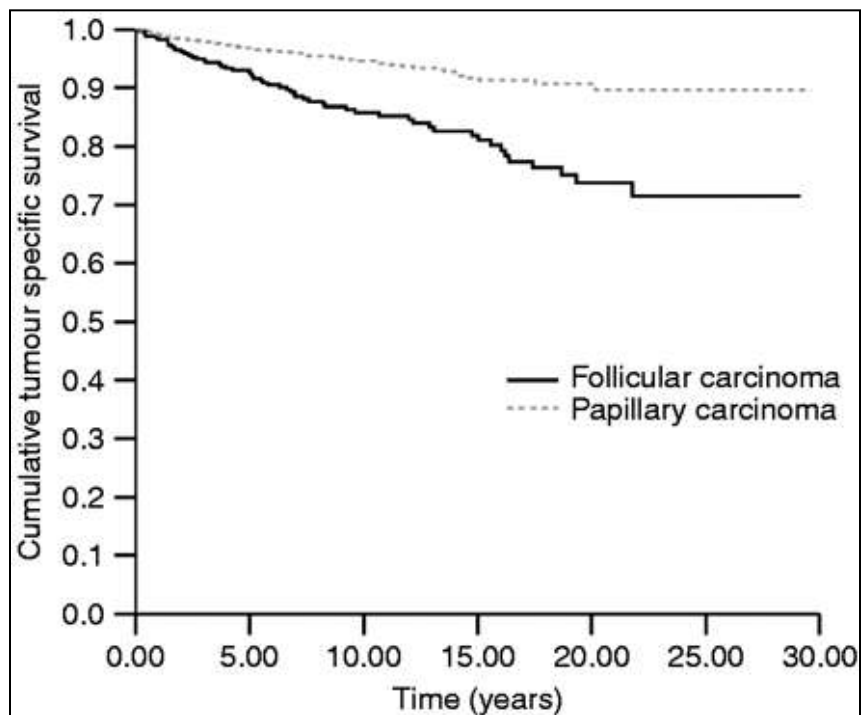
Patients and methods



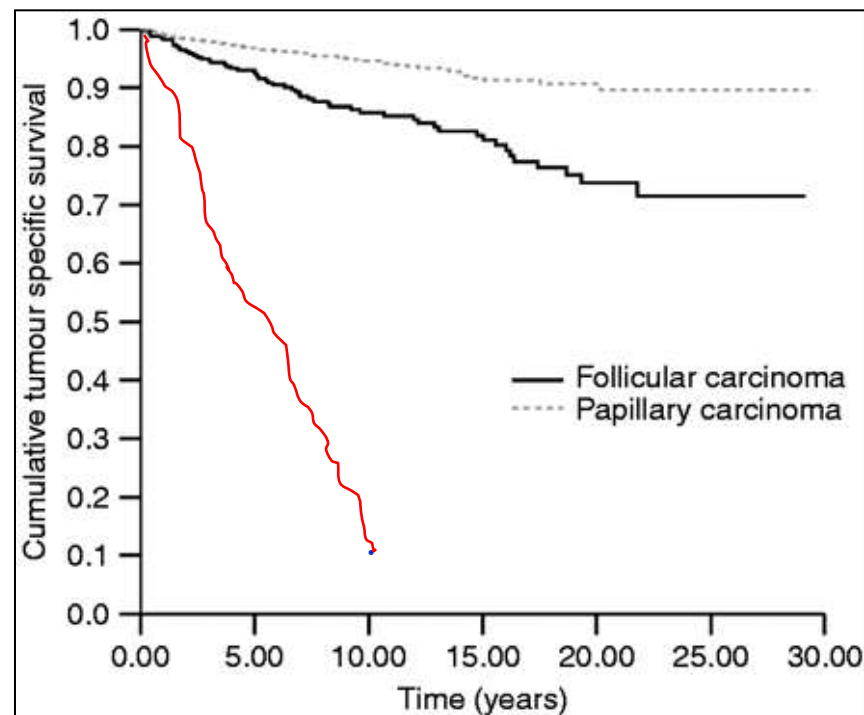
# CDT



# CDT



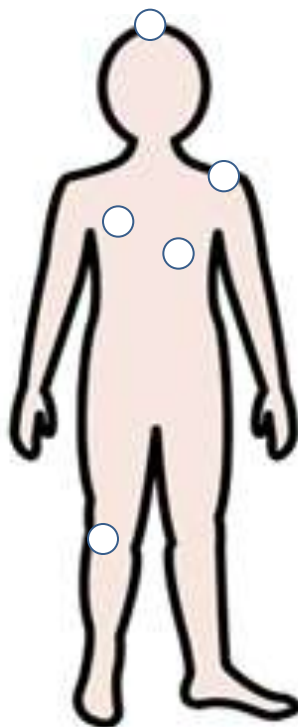
# CDTRI



# CDTRI

## TUMOR QUE PERD LA CAPACITAT DE CAPTAR IODE

### DEFINICIÓ CLÍNICA



1

**Pacients amb malaltia metastàtica que no capta iode en el moment del tractament inicial**

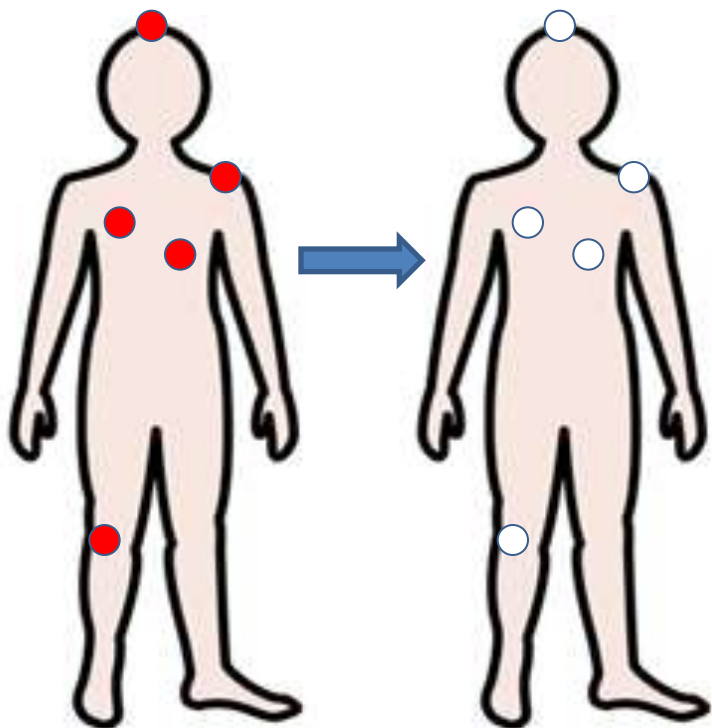
Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:356-358



# CDTRI

## TUMOR QUE PERD LA CAPACITAT DE CAPTAR IODE

### DEFINICIÓ CLÍNICA



2

Pacients que han perdut la capacitat de captar iode després que hagués evidència de captació prèvia

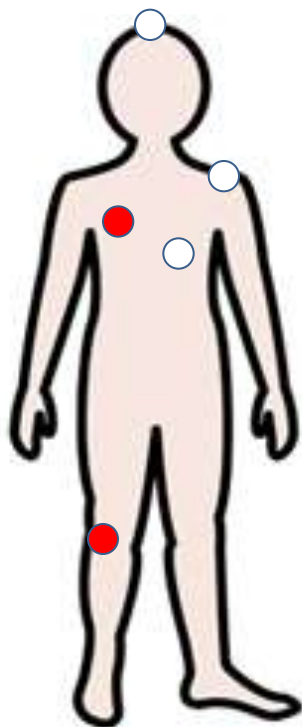
Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:356-358



# CDTRI

## TUMOR QUE PERD LA CAPACITAT DE CAPTAR IODE

### DEFINICIÓ CLÍNICA



3

Pacients amb lesions que capten iode junt amb d'altres que no capten

Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:356-358

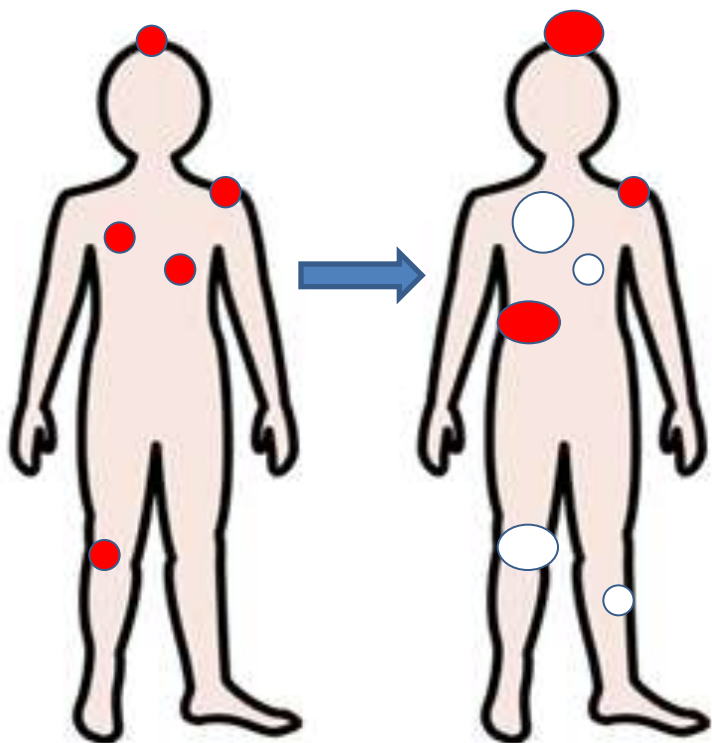




# CDTRI

## TUMOR QUE PERD LA CAPACITAT DE CAPTAR IODE

### DEFINICIÓ CLÍNICA



4

Pacients amb malaltia metastàtica en progressió, malgrat que tingui lesions que captin de iode

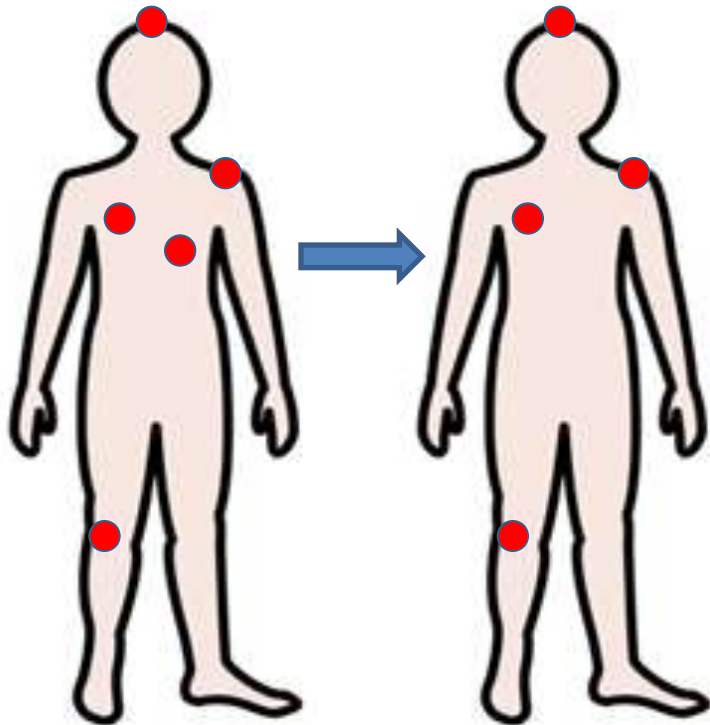
Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:356-358



# CDTRI

## TUMOR QUE PERD LA CAPACITAT DE CAPTAR IODE

### DEFINICIÓ CLÍNICA



5?

Pacients amb lesions que capten iode però no s'aconsegueix curació ni tampoc progressen.

Noves tandes de iode?

Límit de iode?

600 mCi?

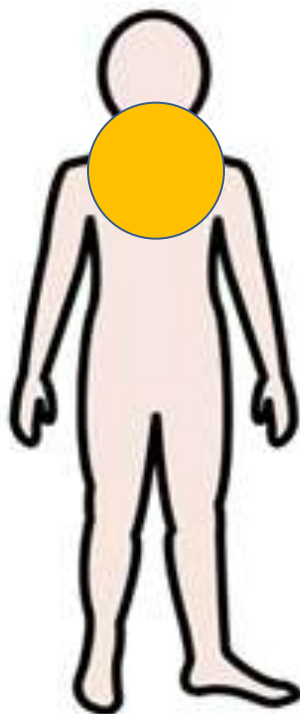
Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:356-358



# CDTRI

## TUMOR QUE PERD LA CAPACITAT DE CAPTAR IODE

### DEFINICIÓ CLÍNICA



6?

Pacients amb malaltia inicial tan avançada que no es pot fer tiroidectomia

Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:356-358

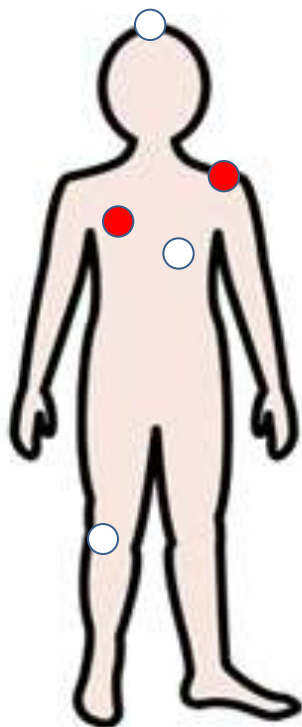


# CDTRI

## TUMOR QUE PERD LA CAPACITAT DE CAPTAR IODE

### DEFINICIÓ CLÍNICA

### critèris resumits



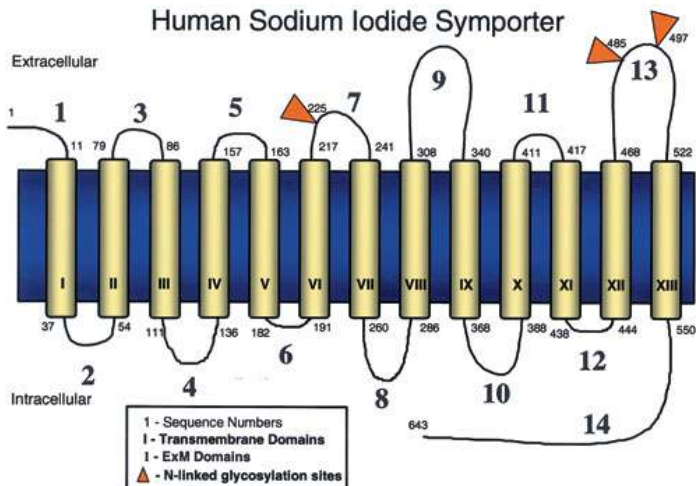
Una o més lesions que no capten iode.

Lesions en progressió dins de l'any següent a un tractament amb iode

Persistència de malaltia després d'arribar a  $> 600$  mCi

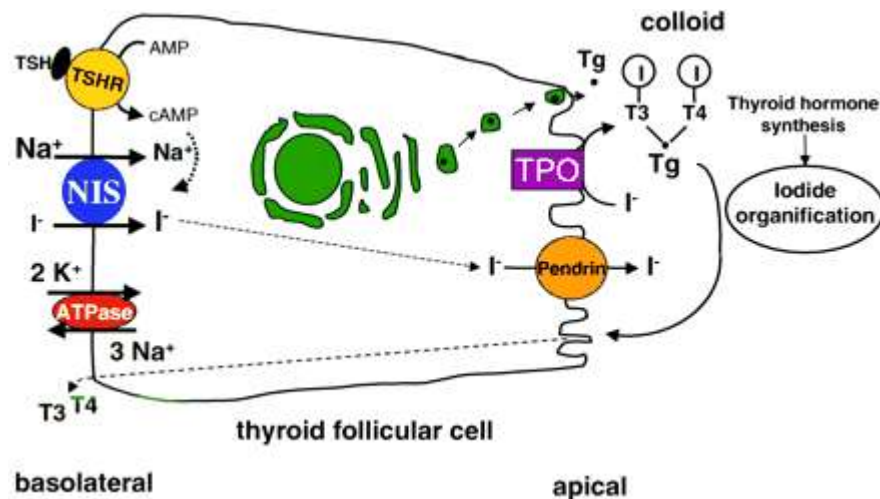


# CDT CDTRI ?



NIS

- CDTRI:**
- Reducció en l'expressió de NIS
  - Deslocalització de NIS
  - Ambdues



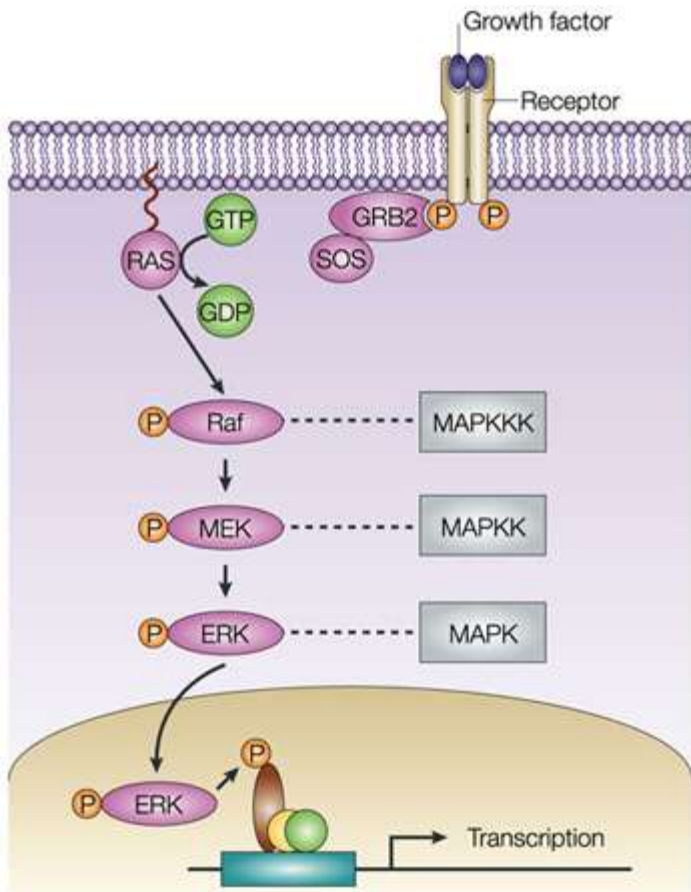
CDT  CDTRI ?



CDT



CDTRI ?



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

L'augment d'expressió de la via provoca una downregulació de NIS

- \* No només NIS sinó també Tg i TPO són sensibles a l'activitat de MAPK
- \* L'activació via RET/PTC o Ras redueix l'expressió de NIS
- \* Aquesta reducció és més intensa quan la mutació és de BRAF:
  - \* la mutació de BRAF és més freq al CDTRI que al CDT
  - \* La relació entre BRAF i NIS no està del tot definida:

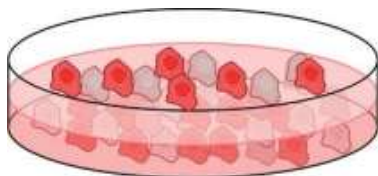
Depenent de MAPK (ERK)  
Independent de MAPK (TGFbeta)

PAPER DE LA VIA MAPK (MEK-ERK), però...



# CDT CDTRI ?

## A cultius cel·lulars



Contents lists available at [ScienceDirect](#)


**Molecular and Cellular Endocrinology**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mce](http://www.elsevier.com/locate/mce)

**Switching from MAPK-dependent to MAPK-independent repression of the sodium-iodide symporter in 2D and 3D cultured normal thyroid cells**

Camilla Ingeson-Carlsson<sup>1</sup>, Mikael Nilsson<sup>2\*</sup>

Sahlgrenska Cancer Center, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Göteborg, Sweden



## A models animals



Research article

**Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation**

Debyani Chakravarty,<sup>1</sup> Elmer Santos,<sup>2</sup> Mabel Ryder,<sup>1,3</sup> Jeffrey A. Knauft,<sup>1</sup> Xiao-Hui Liao,<sup>4</sup> Brian L. West,<sup>5</sup> Gideon Bollag,<sup>6</sup> Richard Kolesnick,<sup>3,6</sup> Tin Htwe Thin,<sup>6</sup> Neal Rosen,<sup>3,6</sup> Pat Zanzonico,<sup>5,7</sup> Steven M. Larson,<sup>2,6</sup> Samuel Refetoff,<sup>4,8,9</sup> Ronald Ghossein,<sup>10</sup> and James A. Fagin<sup>1,3</sup>





# CDT CDTRI ?

A assajos clínics



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer

Alan L. Ho, M.D., Ph.D., Ravinder K. Grewal, M.D., Rebecca Leboeuf, M.D.,  
Eric J. Sherman, M.D., David G. Pfister, M.D., Desiree Deandreis, M.D.,  
Keith S. Pentlow, M.Sc., Pat B. Zanzonico, Ph.D., Sofia Haque, M.D.,  
Somali Gavane, M.D., Ronald A. Ghossein, M.D., Julio C. Ricarte-Filho, Ph.D.,  
José M. Domínguez, M.D., Ronglai Shen, Ph.D., R. Michael Tuttle, M.D.,  
Steve M. Larson, M.D., and James A. Fagin, M.D.

### Title

Redifferentiation of iodine-refractory *BRAF* V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib.

### Authors

S. Michael Rothenberg<sup>1,3</sup>, David G. McFadden<sup>1,2,3</sup>, Edwin L. Palmer<sup>4</sup>, Gilbert H. Daniels<sup>1,2,3\*</sup> and Lori J. Wirth<sup>1,3\*</sup>

Cancer Center<sup>1</sup>, Thyroid Unit<sup>2</sup>, Department of Medicine<sup>3</sup> and Department of Radiology<sup>4</sup>,  
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School



CDT



CDTRI ?

**El bloqueig de la via de MAPK amb ITKs selectius no restitueix totalment l'expressió de NIS**

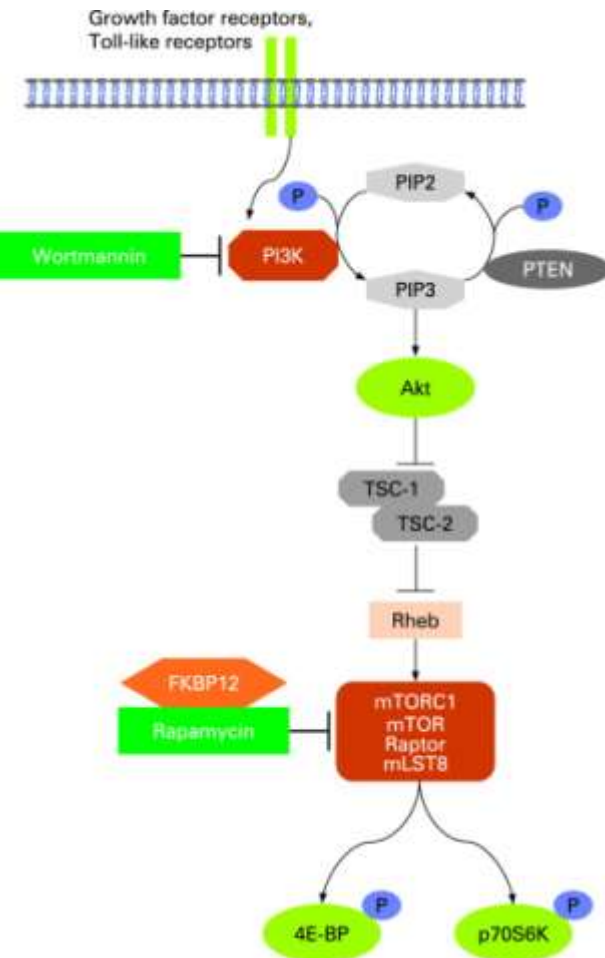
- Incapacitat de bloqueig 100 %
- Resistència ITKs
- **mecanismes MAPK independents**



CDT



CDTRI ?



### Implicació via PI3K-AKT

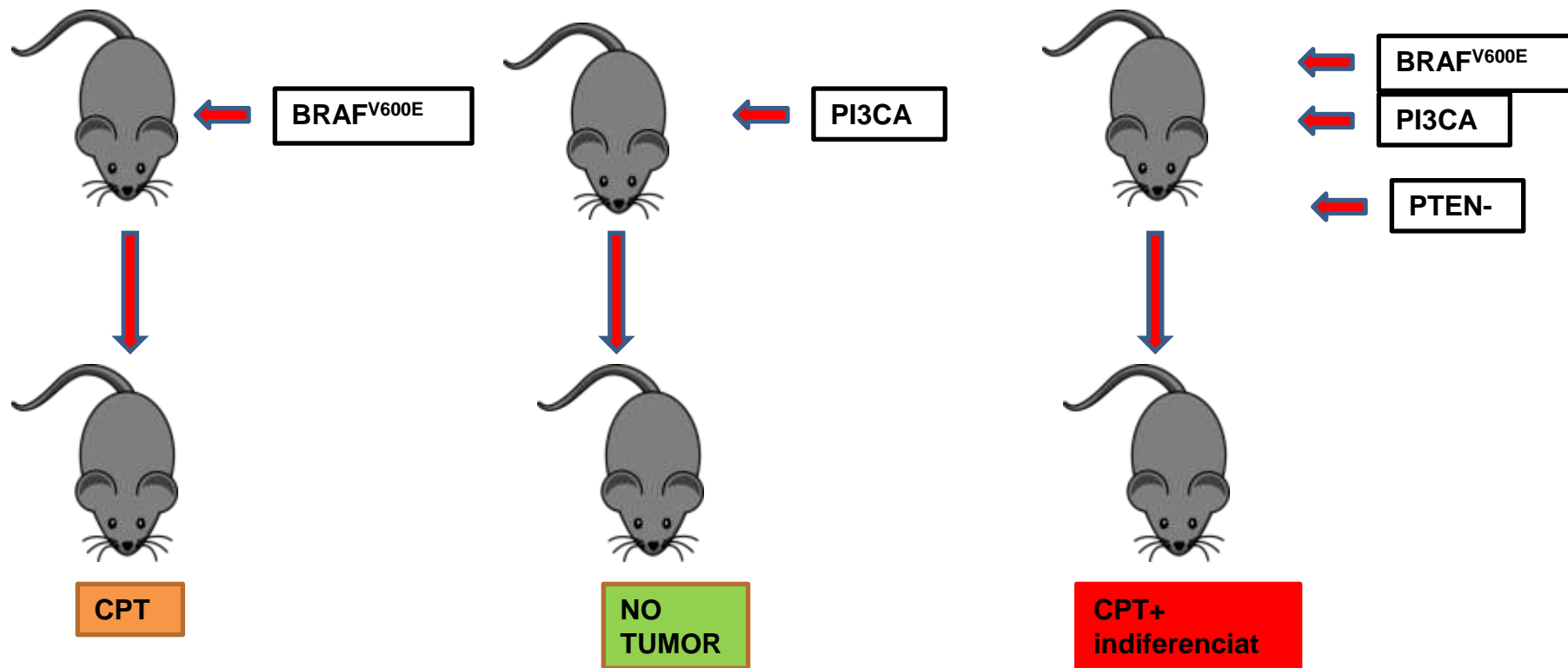
- \* La seva hiperexpressió (associada a BRAF) és molt més freqüent a CDTRI que a CDT
- \* Augment d'activitat al teixit refractari (recidiva o M1) encara que no es trobi a teixit primari
- \* Tractament amb inhibidors de mTOR augmenta la captació de lode
- \* Possible mecanisme via IGF-1.



CDT



CDTRI ?



**DRIVER MUTATION**

**PROMOTOR MUTATION**

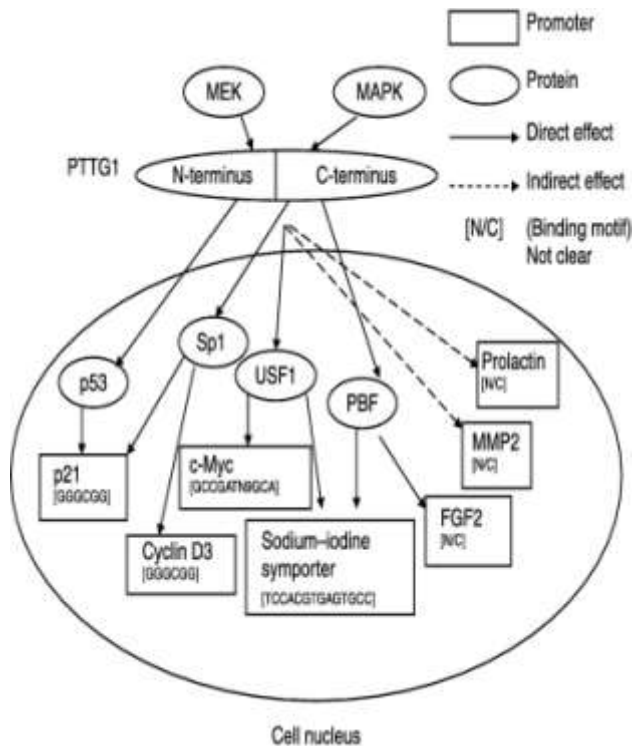
*Roch-Philippe, C, et al, 2014*



CDT



CDTRI ?

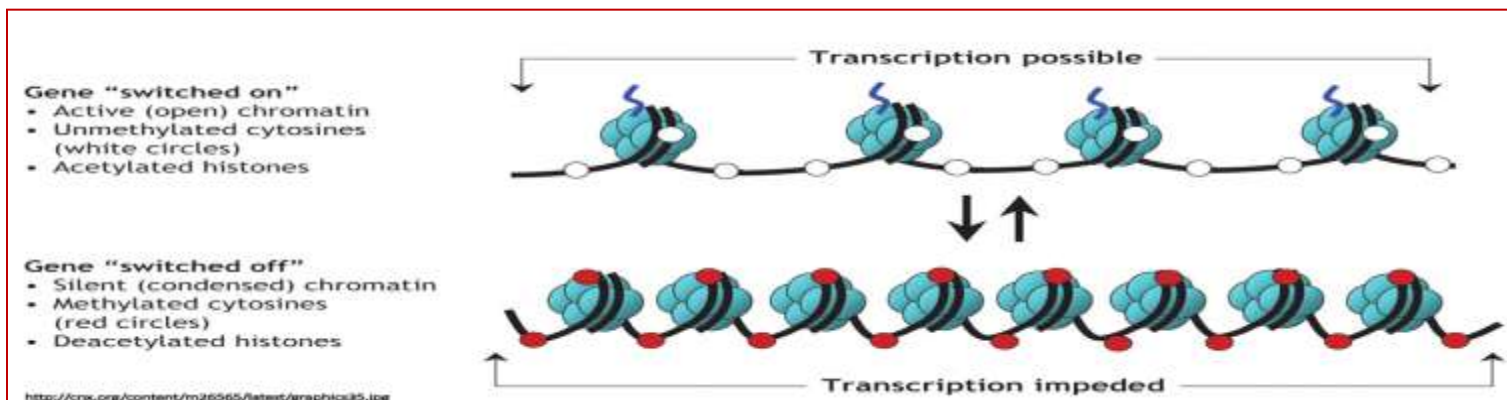


### Implicació PBF

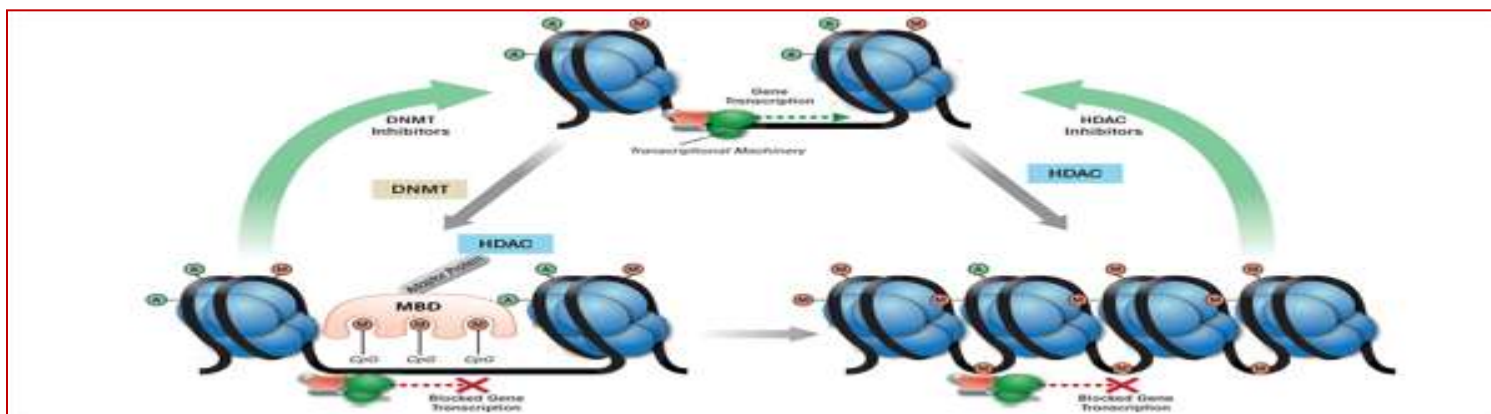
- \* Proto-oncogen amb factor de mal pronòstic a CDT
- \* “segresta” NIS impeding la seva localització a la membrana



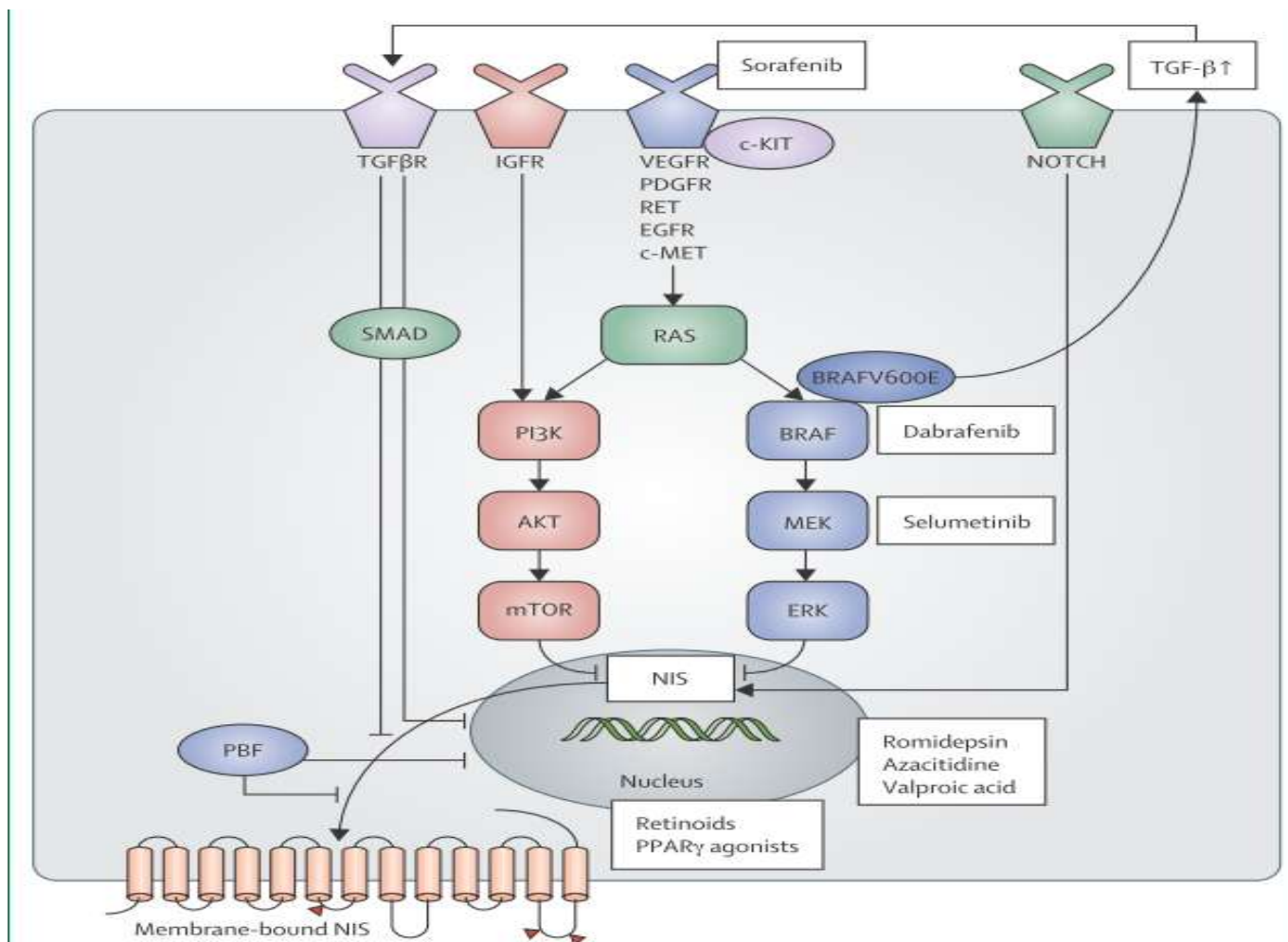
# CDT CDTRI ?



## Implicació factors epigenètics



# CDT CDTRI ?



Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer C, et al. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. . *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:830-842.



CDT



CDTRI ?





# CDT



# CDTRI ?

## REDIFERENCIACIÓ (Re-captació de Iode)

- Retinoids.
- agonistes PPAR $\gamma$ .

### •ITK bloqueja l'activitat MAPK MEK-ERK

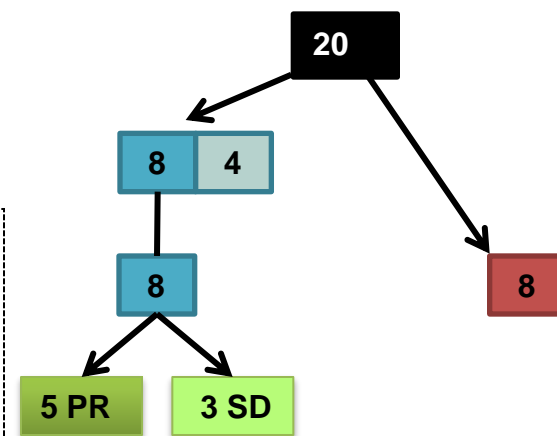
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**ORIGINAL ARTICLE**

### Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer

Alan L. Ho, M.D., Ph.D., Ravinder K. Grewal, M.D., Rebecca Leboeuf, M.D., Eric J. Sherman, M.D., David G. Pfister, M.D., Desiree Deandreis, M.D., Keith S. Pentlow, M.Sc., Pat B. Zanzonico, Ph.D., Sofia Haque, M.D., Somali Gavane, M.D., Ronald A. Ghossein, M.D., Julio C. Ricarte-Filho, Ph.D., José M. Domínguez, M.D., Ronglai Shen, Ph.D., R. Michael Tuttle, M.D., Steve M. Larson, M.D., and James A. Fagin, M.D.

**\*PTC i PDTC – BRAF-RAS-RET/PTC +**  
**\*No captants + malaltia**  
**\*Selumetinib 28 dies**  
**\*Captació suficient: dosi I131**



**Title**

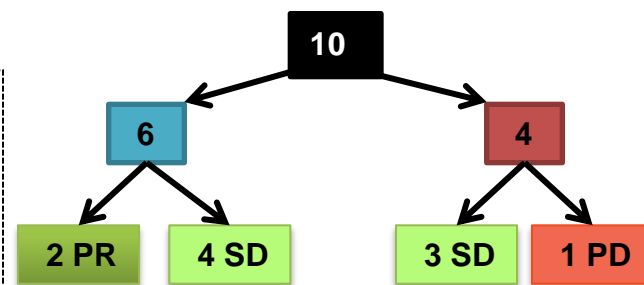
Redifferentiation of iodine-refractory *BRAF* V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib.

**Authors**

S. Michael Rothenberg<sup>1,3</sup>, David G. McFadden<sup>1,2,3</sup>, Edwin L. Palmer<sup>4</sup>, Gilbert H. Daniels<sup>1,2,3\*</sup> and Lori J. Wirth<sup>1,3\*</sup>

Cancer Center<sup>1</sup>, Thyroid Unit<sup>2</sup>, Department of Medicine<sup>3</sup> and Department of Radiology<sup>4</sup>, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School

**\*PTC – BRAF +**  
**\*No captants + malaltia**  
**\*Dabrafenib 25 dies**  
**\*Captació: 14 dies més i 150 mCi I131**



# CDT



# CDTRI ?

## REDIFERENCIACIÓ

- HDACI

THYROID  
Volume 23, Number 5, 2013  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/thy.2012.0093

### Evaluation of Romidepsin for Clinical Activity and Radioactive Iodine Reuptake in Radioactive Iodine-Refractory Thyroid Carcinoma

Eric J. Sherman,<sup>1,2</sup> Yungpo Bernard Su,<sup>1</sup> Ashima Lysal,<sup>2</sup> Heiko Schröder,<sup>2</sup> Matthew G. Fury,<sup>1,2</sup>  
Ronald A. Ghossein,<sup>4</sup> Sofia Haque,<sup>2</sup> Donna Lisa,<sup>2</sup> Ashok R. Shaha,<sup>2</sup>  
R. Michael Tuttle,<sup>1,2</sup> and David G. Pfister<sup>1,2</sup>

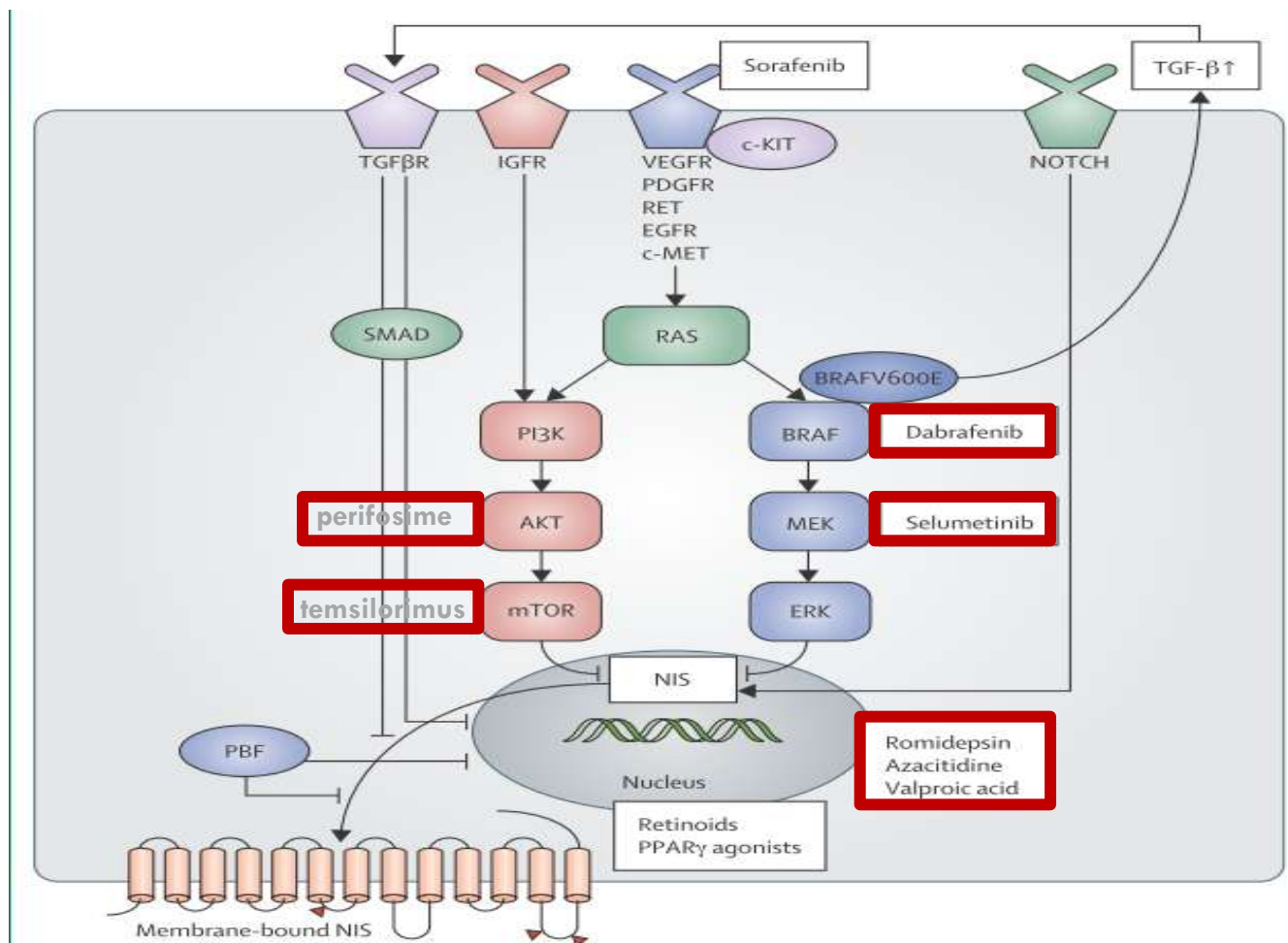
#### Fase II.

**2/16 pacients hi ha re-captació d'algunes lesions  
(es tracten amb I131, sense resposta)**

**Poca resposta també en estudis fase II amb vorinostat i  
un fase I amb romidepsin**



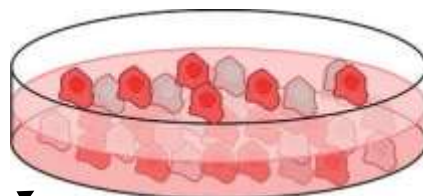
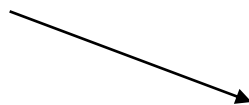
# CDT CDTRI ?



# CDT CDTRI ?



Inhibidor MEK  
(RDEA119)



Inhibidor mTOR  
(temsilorimus)

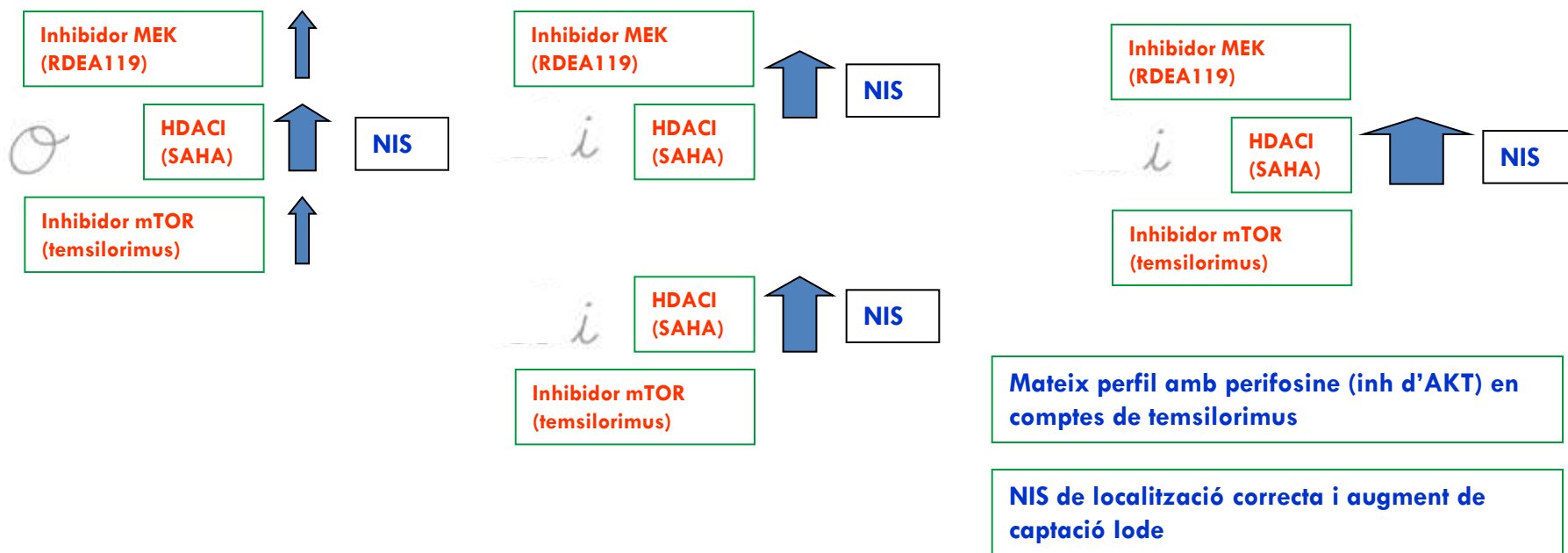


Inhibidor AKT  
(perifosine)

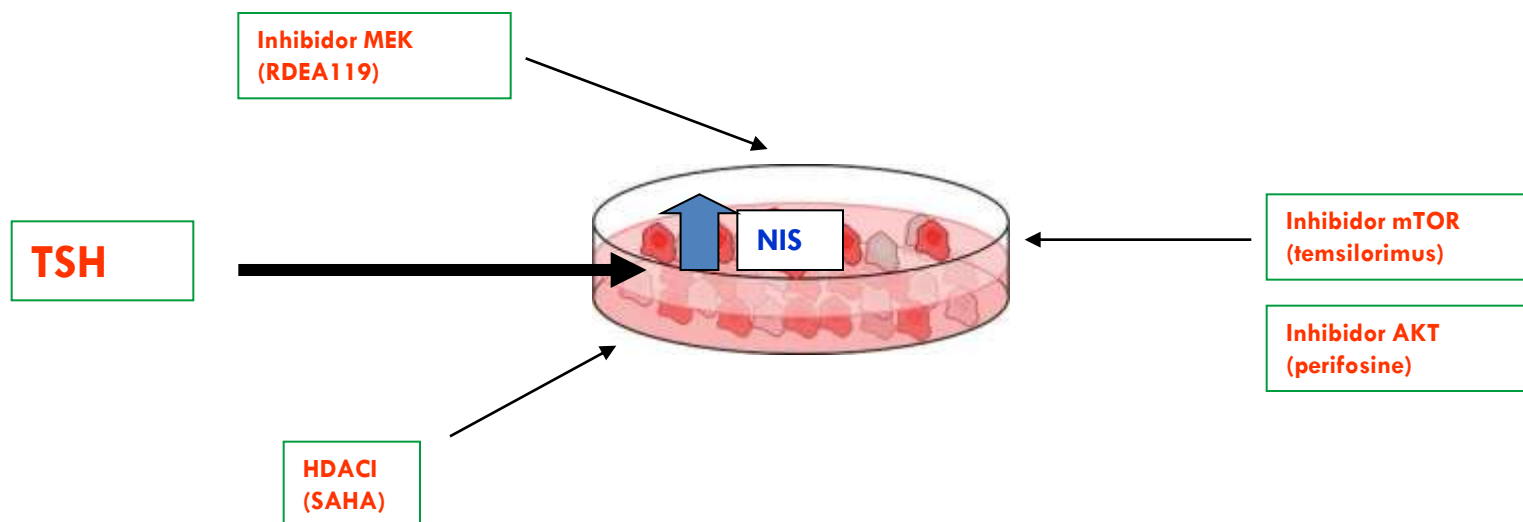
HDACI  
(SAHA o  
vorinostat)



# CDT CDTRI ?



# CDT CDTRI ?



# CONCLUSIONS

**Al voltant del 5 % del pacients amb CDT evolucionen cap a fenotips de mal pronòstic**

**La majoria d'aquests casos es caracteritzen per ser refractaris al tractament amb lode (CDTRI)**

**La pèrdua d'expressió i la deslocalització de NIS és la base de la refractarietat**

**Els mecanismes moleculars no són totalment coneguts però s'associen a augment de l'activitat de MAPK (MEK-ERK) i PI3K-AKT**

**La inhibició de MAPK amb ITKs aconseguix la rediferenciació parcial en molts casos**

**Probablement les teràpies combinades podran aconseguir una millor rediferenciació**

