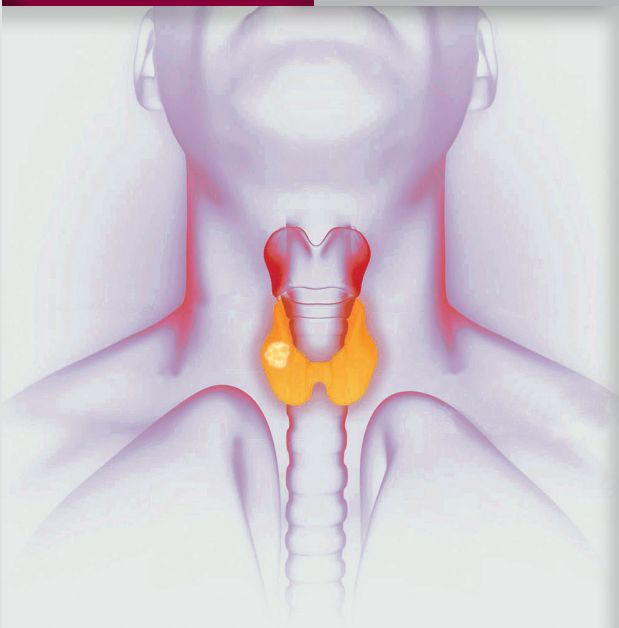


CASOS CLÍNICOS

Tratamientos
para el carcinoma
diferenciado de
tiroides



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



Línea
Especialidades

Caso clínico: Tratamientos para el carcinoma diferenciado de tiroides

Juan Manuel Carrera

Médico Oncólogo Clínico; Médico de Planta de Unidad Funcional de Tumores de Cabeza y Cuello, Instituto de Oncología Ángel Roffo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

El uso de lenvatinib en el carcinoma diferenciado de tiroides se asocia con mayores respuestas que con el tratamiento con sorafenib; no obstante, el perfil de toxicidad del primero es diferente. En esta presentación de un caso clínico, veremos las distintas manifestaciones de toxicidad que pueden acompañar al tratamiento, así como las respuestas alcanzadas y la necesidad de discutir casos complejos con un equipo multidisciplinario, con el fin de maximizar la eficacia y minimizar las posibles toxicidades.

Presentación de un caso clínico

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es, actualmente, uno de los cánceres diagnosticados con más frecuencia. Para la población de Estados Unidos, la posibilidad de ser diagnosticado con un cáncer de tiroides a lo largo de toda la vida es de 1 por cada 85 personas, aproximadamente.¹ Así como ocurre con los nódulos tiroideos, la frecuencia del CDT es mayor en pacientes mujeres, y corresponde al quinto cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres estadounidenses.² De manera coincidente, en la Argentina también ocupa el quinto lugar en frecuencia de diagnóstico entre las mujeres.³ No obstante, la mortalidad específica por cáncer de tiroides es muy baja. Los carcinomas diferenciados tienen una excelente supervivencia, que excede el 90% al 95% a 10 años.⁴ La mortalidad se incrementa de manera directamente proporcional a la edad, por lo que esta representa un elemento pronóstico desfavorable, que eleva el estadio inicial al momento del diagnóstico dependiendo si este ocurre en pacientes mayores de 55 años.⁵

Esta introducción general acerca de la real incidencia y el pronóstico desfavorable en pacientes de mayor edad, nos permite situarnos en el caso clínico a desarrollar en esta oportunidad, así como tener en cuenta que las mayores complicaciones asociadas con la edad no son solo aquellas relacionadas con la enfermedad *per se*. Los pacientes de mayor edad tienen más comorbilidades y otras afecciones que pueden alterar la elección de los mejores tratamientos disponibles, y hace que cada uno de ellos deba ser evaluado según su situación, estado general y medicación concomitante, entre otros elementos.

RL es una paciente de 79 años, en 2019, momento en que consulta en nuestro hospital, el instituto de Oncología Ángel Roffo, en Buenos Aires, Argentina. Es oriunda y vivía, en ese momento, en Corrientes, Argentina. Sus antecedentes médicos relevantes y los tratamientos correspondientes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Antecedentes médicos y tratamientos.

ANTECEDENTES MÉDICOS RELEVANTES	TRATAMIENTO ESPECÍFICO
Fibrilación auricular	Amiodarona 200 mg/día Colocación de marcapasos externo
Diabetes tipo II	Metformina 1 g/día
Dislipidemia	Rosuvastatina 10 mg/día
HTA	Telmisartán 80 mg/día
Anemia ferropénica	Sulfato ferroso 200 mg/día
Artrosis	Diclofenac 50 mg según dolor; y diacereína 50 mg/día
Osteoporosis	Alendronato 70 mg/semanal, calcio 1 g/día y vitamina D 100 000 UI mensuales.

HTA, hipertensión arterial.

El motivo inicial de consulta en el año 2013 fue la aparición de un nódulo laterocervical derecho. La primera tomografía computarizada (TC) muestra una imagen de 4 cm que realza con contraste intravenoso (IV) sobre el músculo esternocleidomastoideo derecho y en contacto con la vena yugular y la arteria carótida derecha.

Se mantiene conducta expectante y vigilancia tomográfica periódica, dada la dificultad y el riesgo de efectuar punción por la cercanía vascular. En el año 2016 agrega a esta imagen ya conocida adenopatías cervicales bilaterales y nódulos tiroideos bilaterales. Por ello, se realiza tiroidectomía total con resección parcial ganglionar. La anatomía patológica revisada en la institución informa: carcinoma papilar de tiroides, variedad de células oncocíticas; áreas de células altas que compromete ambos lóbulos tiroideos, se extiende a tejidos blandos y a músculo estriado. Invasión angiolinfática. Se informa como T3b N1b. Alto riesgo de recurrencia.

Existen varios elementos en el informe patológico asociados con mal pronóstico, como las células altas, las áreas oncocíticas y la invasión angiolinfática, entre otros.^{6,7}

No se contempla la posibilidad de ¹³¹Iodo posterior, debido a la amiodarona necesaria para el tratamiento antiarrítmico.⁸

La paciente ingresa nuevamente en vigilancia y control periódico por imágenes. En enero de 2018 se manifiestan adenopatías bilaterales cervicales y nodulillos múltiples pulmonares a predominio basal.

Se realiza linfadenectomía cervical bilateral en 2 tiempos, que informa una resección probablemente insuficiente, basándonos en las imágenes previas. Se encuentran 3/7 ganglios positivos para metástasis del lado derecho y 0/4 del lado izquierdo.

Antes del ingreso a nuestro hospital, realiza estudios por imágenes, TC y tomografía por emisión de positrones (PET) (Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2. Hallazgos en las imágenes diagnósticas.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA	PET-TC
Tumoración subcarinal retrocardíaca de 6.5 cm	Formación de densidad de partes blandas subcarinal de 45 x 58 mm (SUV 7.5)
Imagen nodular submaxilar nivel II derecho de 27 x 20 x 16 mm	Adenopatía hipercaptante submaxilar bilateral de 21 x 31 mm y 14 x 16 mm (SUV 3.5)
Imagen laterocervical derecha nodular de densidad de partes blandas de 2.5 cm	Parte del mismo hallazgo descrito arriba
Múltiples imágenes micronodulares y nodulares en ambos campos pulmonares	Múltiples nódulos sólidos pulmonares, el mayor de 23 mm en lóbulo inferior derecho (SUV 2.2)

PET-TC, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; SUV, índice de captación estándar (*standardized uptake value*).

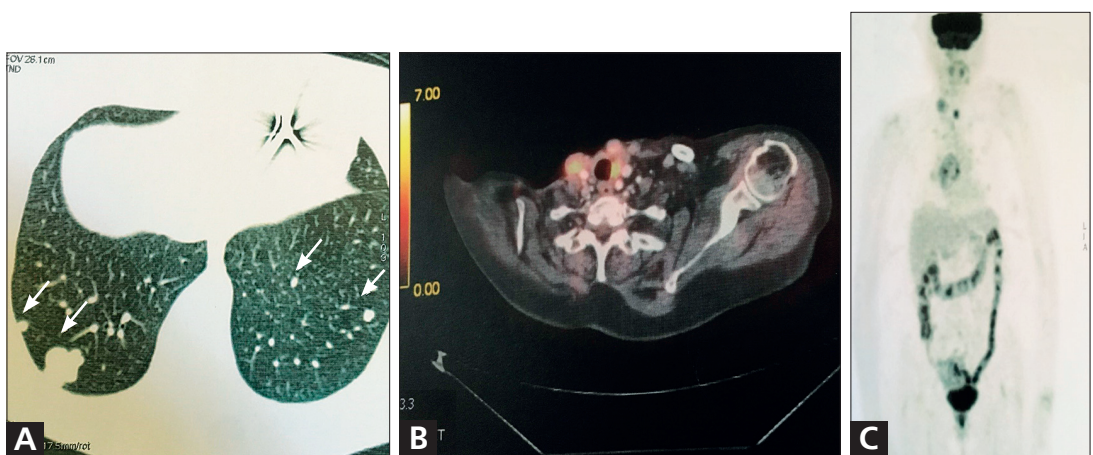


Figura 1. PET-TC. A) Compromiso nodal cervical y mediastinal alto. B) Nódulos pulmonares múltiples. C) Rastreo corporal total con FDG.

PET-TC, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; FDG, fluorodesoxiglucosa.

En ese momento, la paciente tiene progresión por imágenes, enfermedad multiterritorial, PET+ e imposibilidad de utilizar ¹³¹I por la amiodarona. Se presenta en ateneo multidisciplinario para definición de la conducta a seguir. Se planteó como probable tratamiento: cirugía en el área del cuello, radioterapia externa sobre la enfermedad nodal en el cuello y el mediastino, tratamiento local de la enfermedad más voluminosa, y finalmente inhibidores de la tirosina quinasa (ITK, por su sigla en inglés) (lenvatinib vs. sorafenib).

En virtud de que la paciente cumplía criterios de selección para inicio de ITK basándose en el estudio SELECT⁹ y su enfermedad en múltiples territorios, se decide el inicio de tratamiento con lenvatinib 24 mg/día en marzo de 2019.

A las 4 semanas de haberse iniciado el tratamiento se observa una disminución clínica de las lesiones cervicales. Como toxicidad significativa, la paciente en este período presentó proteinuria GI, insuficiencia renal GI, hipertensión arterial (HTA) GIII, mucositis GI y un episodio de fibrilación auricular (FA) de alta respuesta ventricular. Se agrega medicación antihipertensiva y para el control de la frecuencia cardíaca (se aumenta la dosis de telmisartán y se agrega atenolol). Se suspende el lenvatinib por 14 días, y luego se reinicia a una dosis de 14 mg/día.

En la valoración tomográfica que se realiza a las 8 semanas del inicio del tratamiento, se observa respuesta parcial a nivel pulmonar y nodal cervical. A las 12 semanas, en una nueva consulta médica se observa mayor respuesta en el territorio del cuello. Persiste con HTA GIII y la proteinuria ahora es GI. Se agrega amlodipina para mejor control de la presión arterial (PA) y se suspende nuevamente el lenvatinib hasta lograr mejor control de los efectos adversos. Se efectúa un nuevo control a las 16 semanas. La paciente presenta, además, diarrea GI y síndrome mano-pie GI. Buen control de la PA. Persiste en respuesta parcial a la valoración clínica (Figura 2).



Figura 2. Adenopatías cervicales. A) A 8 semanas de iniciado el tratamiento. B) A 16 semanas de iniciado el tratamiento.

Luego de una nueva valoración a las 20 semanas, las imágenes en cuello, pulmón y mediastino persisten en respuesta parcial y continúan disminuyendo de tamaño (Figura 3). Se decide el reinicio de lenvatinib a dosis de 10 mg/día, luego de la presentación del caso clínico en un ateneo multidisciplinario con participación del servicio de cardiología por las intercorrencias cardiovasculares, como también con endocrinología y oncología. En un subanálisis del estudio SELECT, los pacientes que presentaban HTA tenían mejores resultados en términos de tiempo libre hasta la progresión, así como en la supervivencia global.¹⁰

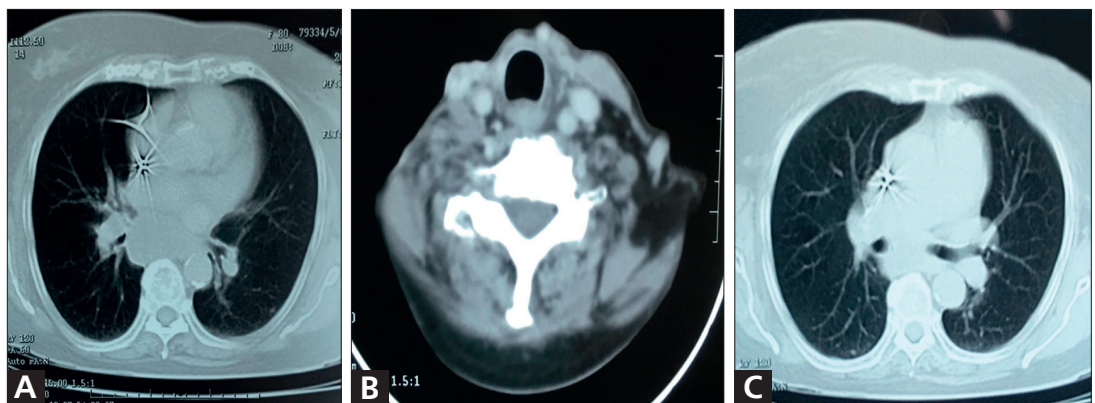


Figura 3. Imágenes de valoración de la enfermedad a las 20 semanas de tratamiento. A) Respuesta parcial en los nódulos pulmonares. B) Respuesta parcial en las adenopatías cervicales. C) Respuesta parcial en los nódulos pulmonares.

La paciente no tolera la dosis administrada, empeora el síndrome mano-pie a GIII, persiste con diarrea GI y agrega, además, edemas en miembros inferiores; la proteinuria es GII. Se decide la suspensión de la medicación, teniendo en cuenta también que el estado físico de la paciente comienza a deteriorarse.

Con posterioridad, la paciente mantiene consultas con nuestro centro; no todos los efectos adversos habían mejorado completamente y los que había presentado fueron considerados de importancia clínica significativa. En forma conjunta con la paciente, la familia y el grupo médico tratante multidisciplinario se decide la suspensión definitiva del tratamiento a los 8 meses de iniciado.

Clínicamente, las lesiones luego de un tiempo de estabilidad comenzaron a progresar; agrega mayor deterioro clínico y empeora, agregando a la valoración por imágenes derrame pleural lentamente progresivo a los 12 meses de iniciado el tratamiento.

La paciente continuó su tratamiento con medidas inespecíficas de sostén y soporte de cuidado paliativo en su ciudad de origen, de común acuerdo con todos los que integramos la red de cuidado para ella.

Lo más significativo de este caso, probablemente sea la coincidencia de los efectos adversos observados en el estudio de aprobación del lenvatinib y su replicación en los pacientes tratados en un entorno de la vida real,¹¹ así como la necesidad de ajustar la dosis de acuerdo con los efectos adversos que pueden llegar a esperarse, y la forma en que esta reducción tal vez no signifique falta de eficacia clínica.¹² La paciente obtuvo un beneficio clínico claro y una estabilidad en su estado general, posiblemente asociado con el tratamiento. Esta paciente también presentó diarrea, que también se asoció con mejoras en la supervivencia global en el análisis de subgrupo.¹³

Bibliografía

1. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 68:7-30, 2018.
3. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
4. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J*

Clin 67(2):93-99, 2017. doi:10.3322/caac.21388
5. AJCC staging Cancer Manual. 8th Edition. Springer International Publishing; 2017.
6. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 361(9356):501-511, 2003.
7. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 241(4):640-646, 2005.
8. NCCN Guidelines Version 2.2020. Thyroid carcinoma. Principles of radiation and radioactive iodine therapy; 2020.
9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372(7):621-630, 2015.
10. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose M, Habra MA, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase

3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer* 124(11):2365-2372, 2018.
11. Jerkovich F, Califano I, Bueno F, Carrera JM, Giglio R, Abelleira E, Pitoia F. Real-life use of lenvatinib in patients with differentiated thyroid cancer: experience from Argentina. *Endocrine* 69(1):142-148, 2020.
12. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 106:61-68, 2019.
13. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 56(1):121-128, 2017.