

Manejo terapéutico del carcinoma medular de tiroides metastásico: papel de los nuevos inhibidores de la tirosincinasa

Therapeutic management of metastatic medullary thyroid carcinoma: role of new tyrosine kinase inhibitors

Sr. Editor:

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un subtipo de carcinoma tiroideo poco frecuente con un pronóstico intermedio entre los carcinomas diferenciados de tiroides y los poco diferenciados. Presentamos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de CMT esporádico con metástasis linfáticas y revisamos la evolución, tratamiento y respuesta al inhibidor de las tirosincinasas sorafenib.

Se trata de un varón de 58 años que consultó en 1999 por nodularidad tiroidea izquierda de rápido crecimiento que se intervino mediante tiroidectomía total con linfadenectomía central. El diagnóstico anatomo-patológico confirmó la existencia de CMT con metástasis linfáticas cervicales. El estudio genético para protooncogen *RET* fue negativo. Se administró radioterapia externa y en el año 2000 fue remitido a nuestro centro para valoración especializada y reintervención de una recidiva local. En el estudio de extensión se evidenciaron múltiples metástasis hepáticas que se trataron mediante hepatectomía subtotal, radiofrecuencia y quimioembolización. A mediados de 2008 se produjo una elevación marcada de calcitonina y antígeno carcinoembriionario (CEA), demostrándose en el estudio de tomografía por emisión de positrones la persistencia de metástasis ganglionares a nivel mediastínico así como de las hepáticas y una nueva recidiva local. Valorado por Oncología completó quimioterapia sistémica con doxorrubicia durante 2009 con una reducción inicial de los marcadores tumorales y un nuevo aumento a los 6 meses de la misma (fig. 1). En julio de 2010 se inició tratamiento con el inhibidor de tirosincinasa sorafenib (400 mg/12 h). A los 5 meses el paciente fue ingresado por un cuadro clínico de dolor abdominal difuso junto a anorexia, pérdida ponderal y edemas en miembros inferiores. Las pruebas solicitadas mostraron progresión tumoral bioquímica con elevación de los niveles de calcitonina (fig. 1) y clínica con micrometástasis pulmonares, derrame pleural derecho y masa adenopática retroperitoneal infiltrando la

vena cava inferior (fig. 2), por lo que se suspendió el fármaco y se mantuvo tratamiento sintomático paliativo. Dos meses después falleció.

En el momento actual la cirugía es el único tratamiento curativo del CMT. Los factores pronósticos más importantes son el estadio inicial y la extensión extratiroidea del tumor primario¹. Dado el elevado riesgo de recurrencia de estos pacientes, sobre todo en aquellos con afectación ganglionar o tamaño tumoral grande, se ha propuesto el tratamiento coadyuvante con radioterapia. Sin embargo, produce una extensa fibrosis dificultando los posibles tratamientos quirúrgicos posteriores. Actualmente se reserva como tratamiento paliativo de la enfermedad local cuando el abordaje quirúrgico no es posible. La reintervención cervical o mediastínica es preferible y consigue la normalización de los niveles de calcitonina hasta en un tercio de los casos². En nuestro paciente, se utilizaron ambas opciones para el control de la enfermedad a nivel cervical con descenso tras las mismas de los marcadores tumorales (fig. 1). Las metástasis a distancia aparecen en el 5%, con mayor frecuencia a nivel hepático. Las terapias disponibles a este nivel solo consiguen una reducción del tamaño y número cuando hay afectación de menos de 30% del hígado³. La quimioterapia es una alternativa eficaz en un porcentaje limitado de pacientes (20-30%) a expensas de una alta toxicidad. Se han ensayado distintos agentes en monoterapia como doxorrubicia, dacarbacina o 5-fluorouracilo⁴. Otras alternativas son los análogos de somatostatina marcados con el radiofármaco Ytrio 90 (DOTATOC) o la administración de metiliodobenciguanidina (MIBG)⁵.

Actualmente se están empleando los nuevos fármacos inhibidores del *RET* como motesanib, sunitinib, vandetanib y sorafenib. Estas moléculas impiden la activación de diversas vías de proliferación celular al unirse a los dominios tirosincinasa del receptor codificado por el gen *RET*. Algunas tienen también actividad frente al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento de fibroblastos⁴. Los estudios están centrados en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides pero también existen trabajos con un número significativo de pacientes afectos de CMT. Un modelo de estudio preclínico con sorafenib demostró efectos directos sobre la expresión génica de calcitonina descendiendo las concentraciones antes que el tamaño tumoral⁶. En un pequeño trabajo, 5 pacientes con CMT fueron tratados con sorafenib y se describió una respuesta favorable en 2 (incluyendo una remisión completa) después de 6 meses de tratamiento. Asimismo, se observó mejoría de los síntomas en todos los casos⁷. En un ensayo clínico fase II con sorafenib hubo respuesta en el 30% de los casos⁸. También se ha descrito una respuesta parcial en 3 de los 6 pacientes con CMT que participaron en un estudio de fase I de la combinación de sorafenib y el inhibidor de la farnesiltransferasa tipifarnib⁹.

Sorafenib está aprobado por la Food and Drug Administration como tratamiento para el carcinoma de células renales avanzado y el carcinoma hepatocelular no resecable pero se está empleando como hemos mencionado en el carcinoma diferenciado de tiroides metastásico progresivo. En general es bien tolerado y los eventos adversos más frecuentes son síndrome mano-pie, eritema cutáneo, hipertensión, astenia y caída del cabello. En nuestro paciente, el uso de este fármaco durante 5 meses fue bien tolerado aunque hubo

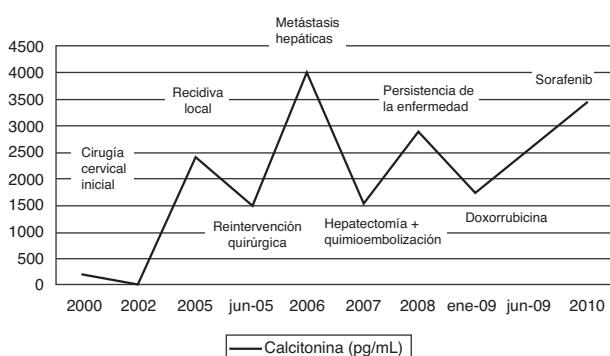


Figura 1 Evolución temporal de los concentraciones séricos de calcitonina.

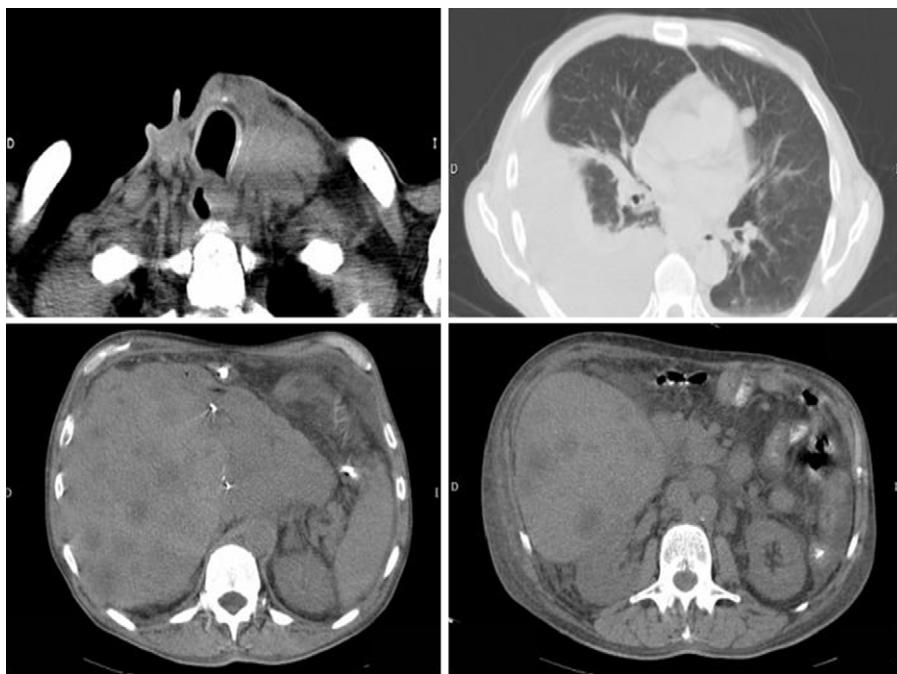


Figura 2 TC cervicotoracoabdominal sin contraste intravenoso. Recidiva local, micrometástasis pulmonares, derrame pleural derecho, metástasis hepáticas múltiples y masa adenopática retroperitoneal.

una progresión bioquímica y clínica de la enfermedad por lo que se suspendió, optando por medidas paliativas.

En resumen, el manejo de pacientes con metástasis conlleva un abordaje multidisciplinar que incluye diversos tratamientos para conseguir la estabilización de la enfermedad. La combinación de los mismos supone una supervivencia aproximada del 40% de los pacientes a los 10 años del diagnóstico. El estudio y desarrollo de nuevas dianas terapéuticas a nivel molecular puede mejorar la supervivencia de aquellos pacientes no curados con la cirugía.

Bibliografía

- Jiménez C, I-Nan Hu M, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:481-96.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19:565-612.
- Fromigüé J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2496-9.
- Sherman SI. Advances in Chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1493-9.
- Biermann K, Biersack HJ, Sabet A, Janzen V. Alternative therapeutic approaches in the treatment of primary and secondary

dedifferentiated and medullary thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med*. 2011;41:139-48.

- Akeno-Stuart N, Croyle M, Knauf JA, Malaguarnera R, Vitagliano D, Santoro M, et al. The RET kinase inhibitor NVP-AST487 blocks growth and calcitonin gene expression through distinct mechanism in medullary thyroid cancer cells. *Cancer Res*. 2007;67:6956-64.
- Kober F, Hermann M, Handler A, Krotla G. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:14065.
- Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2323-30.
- Chintala L, Kurzrock R, Fu S, Naing A, Wheler JJ, Moulde SL, et al. Phase I study to tipifarnib and sorafenib in patients with biopsiable advanced cancer (NCI protocol 7156). *J Clin Oncol*. 2008;26:3593.

Antonia García-Martín*, Pablo José López-Ibarra Lozano, Eva María Triviño -Ibáñez y Fernando Escobar-Jiménez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(A. García-Martín\).](mailto:garciamartin_t@hotmail.com)

doi:10.1016/j.endonu.2012.02.008