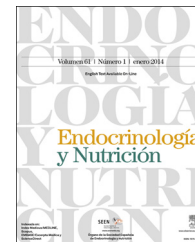


ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTA CIENTÍFICA

Tres casos de carcinoma medular de tiroides esporádicos en progresión tratados con sunitinib

Three cases of sporadic medullary thyroid carcinoma in progression treated with sunitinib

El carcinoma medular de tiroides (CMT) representa menos del 5% del total de carcinomas tiroideos. Son familiares el 25%. De los casos aparentemente esporádicos presentan mutaciones en el gen RET germinales el 7-10% y somáticas el 40-50%¹. La supervivencia a los 10 años es del 65-75%. La cirugía es el único tratamiento disponible con intención curativa. La radioterapia y la quimioterapia presentan una eficacia limitada. El conocimiento del papel de la angiogénesis y las mutaciones de RET acrecentaron el interés por los inhibidores de las tirosina kinasas (ITK)². En 2011, la FDA y la EMEA aprobaron el primer ITK para el tratamiento del CMT en progresión o sintomático con enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable, el vandetanib, y, en 2012, la FDA aprobó también el cabozantinib tras resultados favorables en ensayos clínicos de fase III^{3,4}.

El uso de sunitinib en el CMT fue descrito por primera vez en 2008⁵. Su uso está aprobado para tumores del estroma gastrointestinal, renales y neuroendocrinos de páncreas, pero en ensayos de fase II, ya se han reportado resultados favorables en el CMT⁶⁻⁹.

Presentamos 3 pacientes con CMT esporádicos y en progresión tratados con sunitinib en pauta continua por uso compasivo:

Caso 1

Varón de 63 años diagnosticado de CMT por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de adenopatía. Consulta por disfonía y se objetiva en la exploración otorrinolaringológica: un conglomerado adenopático y una parálisis del nervio laríngeo recurrente (NLR) izquierdo y en la tomografía computarizada (TC): adenopatías bilaterales y una masa en el lóbulo tiroideo izquierdo (5,7 × 5 cm [APxT]) con calcificaciones groseras que desplaza e infiltra la tráquea y el esófago. En la analítica: calcitonina (CT) 910 pg/ml (VN: < 19) y antígeno carcinoembrionario (CEA) 6 ng/ml (VN: < 5) con calcio corregido (Ca), 25-hidroxivitamina-D

(25OH-vitD), parathormona intacta (PTHi) y metanefrinas normales. Se realiza una tiroidectomía total, el vaciamiento del compartimento central y cervical izquierdo y una extirpación izquierda del NLR, de la paratiroides y de la vena yugular (VY), dejando restos en el esófago y la tráquea. La anatomía patológica (AP) es de T3N1aMx.

Tras 3 meses postoperatorio (3mPO) presenta un síncope. El electrocardiograma y la TC craneal son normales. La CT ha descendido (410 pg/ml) sin cambios en el CEA y en el estudio de extensión: la TC muestra restos paratraqueales izquierdos, un conglomerado adenopático derecho, 2 micronódulos pulmonares bilaterales y lesiones ocupantes de espacio hepáticas (LOE-h) hipointensas en el segmento IV (SIV) y SVI-SVIII con gammagrafía con 111In-pentetreótide (GG111In-P) y ósea con 99Tc-octéotride (GG099Tc-O) negativas. Desestimada la cirugía por el alto riesgo quirúrgico, Oncología indica la quimioterapia pero el paciente prefiere esperar. Seis meses después permanece asintomático pero han aumentado los marcadores (CT/CEA 3.178/58), los conglomerados adenopáticos (de 3,6 × 2,4 a 4 × 3 cm) y las lesiones paratraqueales y hepáticas (SVIII: de 1,6 a 2,5 cm). Ante la progresión se inicia sunitinib a 37,5 mg/d con el que presenta el síndrome mano-pie (SMP) de grado 2-3 (de la escala de criterios *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0* del *National Cancer Institute*), anemia y trombocitopenia de grado 1-2 y astenia de grado 2, por lo que se suspende y reinicia a 25 mg/d. El siguiente año mejora la tolerancia y disminuyen los marcadores y los conglomerados adenopáticos (1,7 cm) con estabilidad hepática y pulmonar y se mantiene el tratamiento.

Caso 2

Varón de 76 años remitido por bocio multinodular, disfagia y diarrea (6-7/d) que es diagnosticado de CMT mediante PAAF de adenopatía. Aporta una ecografía y una TC con una masa multinodular de 5 cm en el lóbulo tiroideo derecho (LTD) que se introduce hasta el cayado aórtico, infiltrando y desplazando la tráquea y el esófago, y adenopatías laterocervicales y supraclaviculares izquierdas y yugulares derechas, una broncoscopia con la tráquea infiltrada y desplazada y una gastrocolonoscopia normal. En la analítica: CT/CEA 11.640/548, PTHi 90 pg/ml (VN: 10-60), 25OH-vitD 18 ng/ml (VN: > 30) con Ca, TSH y metanefrinas normales. Se realiza una tiroidectomía total, una linfadenectomía yugulo-carotídea y del triángulo posterior bilateral, una miotomía

esofágica y la liberación del NLR con una AP de pT3N1MO. El año siguiente mejora la disfagia pero empeora la diarrea y el peso con aparición de adenopatías supraclaviculares bilaterales que se confirman en la TC y GG111In-P con CT/CEA 5.121/543 y GGO99Tc-O negativa. Se inicia el análogo de la somatostatina (AS) y la linfadenectomía supraclavicular bilateral confirma el origen metastásico. Mejora la diarrea y la CT/CEA 2.640/677 pero empeora la disfagia, el peso y radiológicamente con presencia de adenopatías cervicales y supraclaviculares, una masa desde el lecho quirúrgico hasta el mediastino que comprime la tráquea y el esófago y una LOE-h en el segmento v. Se inicia la radioterapia local paliativa con la que presenta odinofagia y neumonitis.

Sigue empeorando la clínica con aumento de la CT/CEA 10.008/788 y la masa mediastínica y se inicia sunitinib a 37,5 mg/d. Los 2 siguientes años presenta mejoría: clínica que permite suspender el AS, analítica (CT/CEA 1.900/105) y radiológica, con toxicidad leve (SMP y astenia de grado 1-2 con mal control tensional). En el último control ha empeorado la diarrea y los marcadores (CT/CEA 3.680/138) con una imagen radiológica estable. Se plantea añadir de nuevo el AS frente al cambio a vandetanib.

Caso 3

Varón de 66 años seguido en Digestivo por un adenoma vellosos biliar con displasia grave, intervenido en 2005, que es remitido por elevación del CEA (78 ng/ml) y una captación en adenopatía laterocervical y el LTD en la tomografía por emisión de positrones (18 FDG-PET) con una TC abdominal y una colonoscopia normales. La ecografía y la TC cervical objetivan adenopatías laterocervicales que infiltran la VY y el nódulo en el LTD que infiltra el esófago y la tráquea. La PAAF que confirma el CMT. En la analítica: CT 987 pg/ml con Ca, 25OH-vitD, PTHi y metanefrinas normales. Se realiza una tiroidectomía total y el vaciamiento cervical izquierdo, central y derecho que incluye la VY, dejando restos en el esófago y siendo la AP de T3N1Mx. Tras 2 mPO permanece asintomático pero han aumentado la CT/CEA 1.098/976. La TC muestra un nódulo paraesofágico y LOE-h hipervascular en el segmento VIII de la que se solicita una resonancia magnética y una eco-PAAF que confirma la metástasis del CMT. Se consulta con Oncología y Cirugía y se inicia doxorubicina a 60 mg/m² en 3 dosis. Tras la quimioterapia presenta, a pesar del descenso del CEA (44 ng/ml) y la estabilidad radiológica del nódulo paraesofágico, un aumento de la CT (2.059 pg/ml) y del tamaño y el número de LOE-h en el segmentos VI-VIII con micronódulos pulmonares. Se inicia sunitinib a 37,5 mg/d con el que presenta una mala tolerancia (SMP de grado 2-3, astenia, anemia y trombocitopenia de grado 1-2 y mal control tensional) y se baja a 25 mg/d. Dieciséis meses tras su inicio siguen descendiendo los marcadores (CT/CEA 725/26) con estabilidad radiológica pero dada la mala tolerancia se cambia a sorafenib a 200 mg/12 h oral. A los 2 meses presenta absceso en la L4-L5 y se suspende temporalmente. Tras el reinicio presenta una buena tolerancia. Tras 2 años empeora la analítica (CT/CEA 1659/64) y la TC con un nódulo pulmonar, a pesar de la estabilidad del nódulo paraesofágico y solo visualizarse una LOE-h en el segmentos VII, captando las 3 lesiones en la 18 FDG-PET/TC. Los estudios broncoscópicos son negativos y en la sesión multidisciplinar se decide el tratamiento quirúrgico.

En resumen, presentamos la evolución de 3 pacientes con CMT en progresión tratados con ITK por rechazar la quimioterapia (caso 1), presentar refractariedad a la segunda cirugía y radioterapia (caso 2) o quimioterapia (caso 3). En los 3 la respuesta analítica y radiológica fue favorable. Los 3 presentaron SMP, bicitopenia, astenia y necesidad de ajustar la dosis de levotiroxina y en 2 la de los hipotensores. Estos efectos adversos, junto a los gastrointestinales, son los más frecuentes⁶⁻¹⁰. El caso 2 presentó infección, descrita en solo un 1%.

En conclusión, los ITK representan una alternativa actual en el tratamiento de los CMT en progresión.

Bibliografía

1. De Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2006;27:535-60.
2. 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.
3. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J Clin Oncol.* 2010;28(15S):5503.
4. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, 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.
5. Kelleher FC, McDermott R. Response to sunitinib in medullary thyroid cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148:567.
6. De Souza JA, Busaidy N, Zimrin A, Seiwert TY, Villaflor VM, Poluru KB, et al. Phase II trial of sunitinib in medullary thyroid cancer (MTC). *J Clin Oncol.* 2010;28(15S):5504.
7. Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, Wong SJ, Wade JL, Ivy SP, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(15S):6025.
8. Ravaud A, de la Fouchardière C, Asselineau J, Delord JP, do Cao C, Niccoli P, et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: Intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist.* 2010;15:212-3.
9. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5260-8.
10. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *J Thyroid Res.* 2011;2011:985780.

Maria Currás Freixes^{a,*}, José Ángel Díaz Pérez^a,
Antonio Casado Herráez^c y Santiago Ochagavía Cámara^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^c Servicio de Oncología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariacufr@hotmail.com
(M. Currás Freixes).