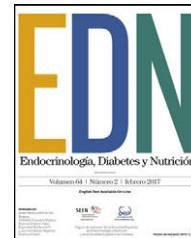




Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo



CARTA AL EDITOR

Consideraciones con relación al documento de consenso español sobre el manejo del cáncer diferenciado de tiroides en fase avanzada y resistente al tratamiento con radioyodo (CDT-RAI)



Considerations about document of Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (CDT-RAI)

Sr. Editor:

Felicitemos a los autores del consenso español sobre el manejo del cáncer diferenciado de tiroides en fase avanzada y resistente al tratamiento con radioyodo (CDT-RAI)¹, por el esfuerzo en encuadrar la atención de este tipo de cáncer que compromete la supervivencia de los pacientes y plantean tantas incógnitas a los equipos médicos que les atienden. No obstante, querríamos señalar algunas cuestiones que permanecen abiertas y pueden parecer confusas tras la lectura del documento, fundamentalmente, referidas a las terapias sistémicas.

Aunque no hay acuerdo completo sobre la definición de resistencia/no afección al yodo, pensamos que el mayor problema está en comprobar si este grupo se comporta homogéneamente. En el estudio de Durante et al.², base de los estudios DECISION y SELECT^{3,4}, se consideran variables independientes con relación a la supervivencia, la edad avanzada, el sexo masculino, las histologías pobremente diferenciadas, la extensión de la enfermedad y la captación inicial de yodo o no, siendo este último uno de los factores con más peso estadístico, introduciendo un «nuevo» factor según «resistencia primaria al yodo» o no. Sin embargo, DECISION y SELECT^{3,4}, no tienen en cuenta la falta de captación de yodo en el momento del diagnóstico, por lo que, cabe preguntarnos si los brazos estaban bien balanceados con relación a esta variable que parece importante. De hecho se desconoce si la propia captación puede indicar un comportamiento tumoral más benigno, más que un beneficio al tratamiento con yodo en pacientes que captan, pero que no consiguen respuesta completa (RC) al ¹³¹I.

Sin especificar en el documento, y parece importante, cuando considerar la progresión lenta o rápida. En los estudios DECISION y SELECT, la progresión en torno al año se consideraba progresión rápida. Pero si analizamos los grupos placebo de ambos estudios hay un porcentaje considerable de pacientes que se estabilizan durante más de 6 meses (un tercio de los pacientes), sin que sepamos cuánto tiempo más. Por lo tanto, ¿dónde debemos poner el límite de tiempo a la progresión en pacientes asintomáticos?

Todavía quedan muchas preguntas no resueltas sobre ambos estudios y variables que deberían analizarse. Una de las más inmediatas está referida al comportamiento tan diferente de sus grupos control, en principio con criterios de selección y características basales teóricamente muy semejantes.

1. En DECISION y SELECT, respectivamente, se estabilizan el 74 y el 54% de los pacientes, además un tercio de ambos presentan estabilizaciones de larga duración (más de 6 meses), sin tratamiento activo. De esta manera coexisten pacientes que se han estabilizado con y sin tratamiento, sin que se haya analizado este hecho.
2. La supervivencia libre de progresión (SLP) del grupo placebo de ambos estudios, al año supera el 30% en el estudio DECISION, mientras que en el estudio SELECT está en torno al 10%; decayendo los 2 años a algo más del 10 y del 5%, respectivamente, diferencias que solo pueden explicarse parcialmente por la inclusión en SELECT de un grupo de pacientes en segunda línea de tratamiento. Por otro lado, en el estudio DECISION algunos subgrupos de pacientes presentaron dudosas ventajas en SLP frente al grupo placebo: sexo masculino, tamaño pequeño de las metástasis (< 71 mm) y escaso número de lesiones (< 5 lesiones), pacientes que recibieron más de 600 mCi.
3. En cuanto a la supervivencia, cabría esperar que lenvatinib, que consigue un alto índice de respuestas y una gran ventaja en la SLP cambiará el curso de la enfermedad más que sorafenib. Sin embargo, la probabilidad de supervivencia de los pacientes tratados con lenvatinib al año y a los 2 años es inferior a la de los pacientes tratados con sorafenib, a pesar de haber recibido con mayor frecuencia línea posterior de tratamiento.

La prevalencia de algunos efectos secundarios de estos tratamientos como astenia, anorexia y pérdida de peso aumentan con el tiempo, y la de otros que controlamos (con

medicación) es muy elevada⁵. En el análisis de calidad de vida realizado en el estudio DECISION⁶ se aprecia un empeoramiento con el tratamiento. El estudio SELECT⁴ informa de toxicidades frecuentes, graves y asociada a muertes tóxicas, por lo que es difícil prever una mejoría de la calidad de vida (sobre todo en pacientes asintomáticos, cuantía no expresada en este estudio). Por todo ello, consideramos que los resultados aportados por ambos estudios plantean al menos dudas para el tratamiento de ciertos pacientes.

Por último, la quimioterapia (QT) ha sido poco evaluada y muchas veces de forma inadecuada al incluir en los estudios pacientes con todas las histologías. Se han publicado 4 estudios⁷⁻¹⁰ que incluyen solo CDT-RAI, y los resultados pueden ser tan prometedores como los obtenidos por otros fármacos actualmente en investigación. Un estudio en fase II⁷ administrando un esquema con carboplatino-4epiADM con hiperestimulación de TSH refiere un índice de respuesta (IR) del 43% (7% de RC) y beneficio clínico (BC) del 93%; Otro⁸ con gemcitabina-oxaliplatino, informa de un IR del 57% (7% de RC) y BC del 86%. A tener en cuenta que en 2 estudios^{7,10} se valoró la respuesta entre las 10-40 semanas y 40-49 semanas, respectivamente, lo que ya de por sí habla de respuestas duraderas. La duración de las respuestas varía desde 6-12 meses⁹, 15,6 meses⁸ y 22 meses¹⁰, que no es escasa. La SLP solo es analizada por Spano et al.⁸, con mediana en 10,1 meses (1,6-22 meses), similar a la del estudio DECISION³. En el estudio de Spano et al.⁸ no se alcanzó la mediana de supervivencia tras un seguimiento de 19,8 meses (1,6-62,9 meses) con 10 de 14 pacientes vivos (71%), y una supervivencia estimada a los 2 años del 80%. Tampoco se alcanzó la mediana de supervivencia en el estudio de Santini et al.⁷ desde el inicio del tratamiento de 21 meses (15-34) con un 64% de los pacientes vivos en dicho momento. Por estas razones no podríamos afirmar que «*Varios trabajos han evaluado la actividad de determinados agentes, con resultados variables, IR entre el 0-20%, de corta duración, sin remisiones completas y sin impacto en la supervivencia global*». Consideramos, que los resultados pueden ser prometedores, como los demostrados por otros fármacos, aunque, ciertamente, se precisa más investigación.

Bibliografía

1. Riesco-Eizaguirre G, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer [Article in English, Spanish]. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:17-24.

2. Durante C, Haddy N, Baudin E, Lebouilleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2892-9.
3. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:319-28.
4. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621-30.
5. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:877-87.
6. Schlumberger M, Jarzab B, Elisei R et al. Phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) - exploratory analyses of patient-reported outcomes. Abstract 100 presented at: Annual Meeting of the American Thyroid Association; October 16-20, 2013; San Juan, Puerto Rico.
7. Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4160-5.
8. Spano JP, Vano Y, Vignot S, de la Motte Rouge T, Hassani L, Mouawad R, et al. GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. *Med Oncol*. 2012;29:1421-8.
9. Hussein O, Karen D, Zidan J. Cisplatin based chemotherapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma refractory to I¹³¹ treatment. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34:234-7.
10. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, Gorges R, Sheu SY, Veit P, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res*. 2008;40:210-3.

Ana Albero Tamarit^a, Alberto Torres Cuadro^{b,*}
y Tomás Martín Hernández^b

^a Unidad de Gestión Clínica de Oncología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: casablanca37@terra.com
(A. Torres Cuadro).