

Carcinoma folicular de tiroides con afectación leptomeníngea en respuesta parcial mantenida a 3 años de tratamiento con inhibidor tirosin-quinasa (TKI)

ANA GÓMEZ LÓPEZ
Hospital Universitario Son Espases

TUTOR:
Dr. José Fuster Salvá

INTRODUCCIÓN

El carcinoma folicular representa el 10-25% de los carcinomas diferenciados de tiroides, siendo la segunda neoplasia tiroidea más frecuente después del carcinoma papilar. Presenta un comportamiento más agresivo con mayor tasa de invasión vascular y agresividad clínica. La mayoría se diagnostican en estadios localizados, siendo fundamental el tratamiento quirúrgico seguido de yodo radioactivo y supresión de hormona estimulante de la tiroides (TSH). **Un 15-40% presentará recidiva metastásica, de los cuales más del 60% se convertirán en yodorefractarios, siendo este un factor de mal pronóstico.**¹⁻⁴

Un 15-40% presentará recidiva metastásica, de los cuales más del 60% se convertirán en yodorefractarios, siendo este un factor de mal pronóstico

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Mujer de 48 años de edad al diagnóstico, alérgica a penicilina y exfumadora desde 2007 (20 paquetes/año) como antecedentes de interés.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La paciente consulta en **julio de 2011** por aparición de tumoración cervical izquierda no dolorosa y móvil con aumento de volumen del lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) por ecografía, con hallazgo de nódulo heterogéneo con calcificación central y vascularización, de 2,5 x 3 cm (diámetro AP y T), sin adenopatías de tamaño significativo en regiones laterocervicales. En la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo es compatible con proliferación folicular, por lo cual en **septiembre de 2011** se realiza hemitiroidectomía izquierda con confirmación histológica de malignidad. En **octubre de 2011** se completa tiroidectomía total con resultado de carcinoma folicular en LTI de 5 x 4 x 4 cm, ampliamente invasivo con infiltración de vasos sanguíneos y tejido tiroideo adyacente, lóbulo tiroideo derecho (LTD) sin foco tumoral.

En **enero de 2012** recibe tratamiento de ablación con 100 mCi de I131. Se realiza rastreo corporal con tomografía por emisión de fotón simple-tomografía axial computarizada (SPECT-TAC) posterior que objetiva probables restos tiroideos en LTD y nódulo en lóbulo superior del pulmón izquierdo compatible con metástasis. Continúa seguimiento por Endocrinología con TSH suprimida y negativización de cifras de tiroglobulina.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

En **junio de 2012** se objetiva aparición de dos nódulos pulmonares en TAC de control, por lo cual en **agosto de 2012** se administra segunda dosis de 150 mCi de I131, con ausencia de captación de las lesiones en SPECT-TAC posterior.

En **noviembre de 2012** se produce una nueva progresión pulmonar en PET-TAC, recibiendo en **febrero de 2013** tercera dosis de 150 mCi de I131, con captación adenopática paraesofágica izquierda y pulmonar en SPECT-TAC posterior.

En **mayo de 2013** hay una nueva progresión pulmonar, recibe cuarta dosis de 175 mCi de I131 en **septiembre de 2013**. En el SPECT-TAC posterior presenta lesión de nueva aparición cervical derecha, nódulos pulmonares con captación y otros no captantes. Aumento progresivo de cifras de tiroglobulina.

En **noviembre de 2013** es remitida a Oncología Médica por progresión pulmonar de carcinoma folicular de tiroides refractario a yodo. Inicia sorafenib 400 mg/12h fuera de ficha técnica. Preciso reducción de dosis a 600 mg/24h a partir de **marzo de 2014** por eritrodisestesia palmoplantar grado 3. Tuvo una respuesta parcial mantenida a nivel toraco-abdominal y disminución de cifras de tiroglobulina.

En **marzo de 2015** se detectan nuevas adenopatías cervicales en control ecográfico rutinario, con elevación de tiroglobulina en la punción, tratadas mediante enolizaciones guiadas por ecografía por parte de Endocrinología. En **octubre de 2014**, recibe quinta dosis 175 mCi de I131 junto con litio (dosis total acumulada 750 mCi).

En **febrero de 2017** precisa ingreso por cefalea e inestabilidad de la marcha, diagnosticándose de metástasis cerebrales (**Figura 1**) y leptomeníngicas en todos los segmentos medulares, confirmado por resonancia magnética nuclear (RMN). (**Figura 2A**) No se realiza punción lumbar diagnóstica por descenso de amígdalas cerebelosas por debajo de foramen magno en paciente con antecedentes familiares de malformación de Arnold-Chiari. Inicia lenvatinib 24 mg y se solicita radioterapia de neuroeje, administrándose una dosis total de 36 Gy. Se produce buena evolución con respuesta parcial en RMN de **agosto de 2017**. Precisa descenso progresivo de dosis hasta lenvatinib 10 mg/24h por astenia grado 3, pese a lo cual se objetiva respuesta completa medular (imagen 2B) y parcial cerebral (**Figura 3**) en **diciembre de 2017**. Mantiene enfermedad estable con lenvatinib 10 mg/24h.

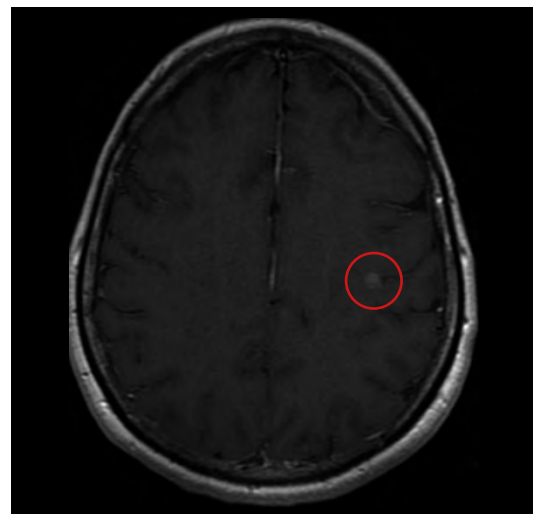


Figura 1. RMN cerebral T1 con contraste en febrero 2017 con una de las lesiones nodulares en fondo de surco a nivel de cisura central frontal izquierda.

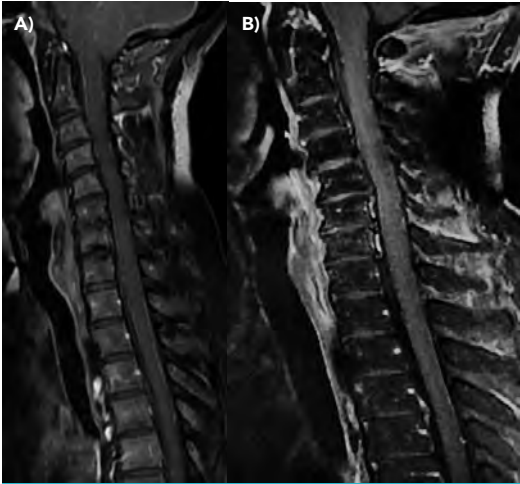


Figura 2. RMN de columna con contraste T1 con supresión grasa con afectación leptomenínea a nivel cervical y dorsal en abril 2017 (A) y en respuesta completa en diciembre 2017 (B).

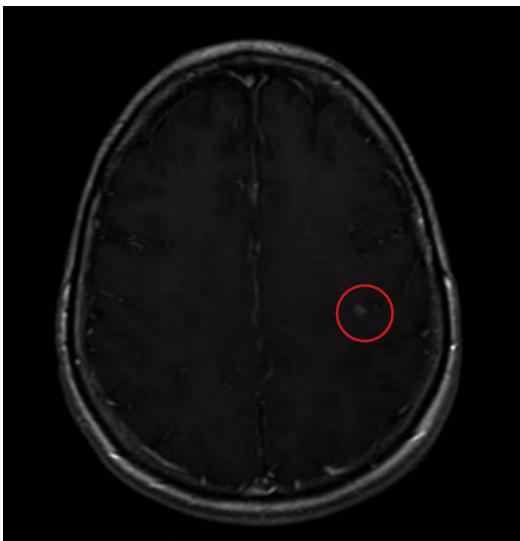


Figura 3. RMN cerebral T1 con contraste en diciembre 2017 con una de las lesiones nodulares en fondo de surco a nivel de cisura central frontal izquierda.

En **febrero de 2020** presenta progresión a nivel encefálico, pulmonar, adenopática y ósea. (**Figura 4**) Se suspende lenvatinib y se solicita nuevo rastreo con I131 y determinación de BRAF y NTRK que son negativos. Inicia tercera línea con **cabozantinib 60 mg/24h** en **marzo de 2020**, precisando disminución a dosis 40 mg/24h por toxicidad tras primer ciclo en forma de astenia grado 3, anorexia, náuseas e inestabilidad. En **julio de**

2020 se objetiva respuesta parcial pulmonar, leptomenínea y ganglionar cervical que mantiene en la actualidad, último TAC toraco-abdominal y RMN cerebral de **enero de 2021**. Mantiene buen estado general, ECOG 1.

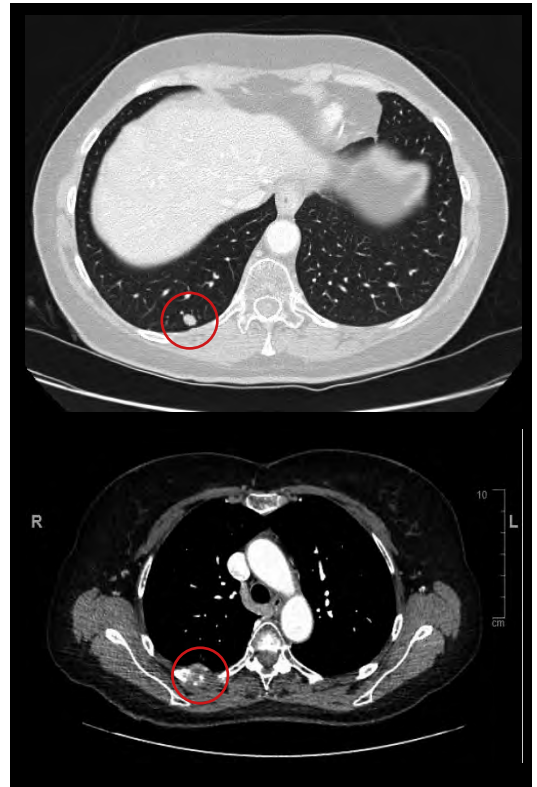


Figura 4. TAC de tórax con M1 pulmonares en lóbulo inferior derecho y metástasis ósea con componente de partes blandas en margen posterior de 5° costal derecho en febrero 2020.

CONCLUSIONES

- En la actualidad, el tratamiento óptimo del carcinoma folicular de tiroides yodo refractario sigue siendo controvertido. La quimioterapia no es efectiva en este tipo de tumores.^{2,3} Los avances en el conocimiento de la biología molecular han permitido el desarrollo de nuevos fármacos con actividad frente a este tipo de patología. El uso de inhibidores de tirosina quinasa ha mejorado significativamente el pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides resistente a yodo, tanto en enfermedad localmente avanzada como en metastásica.^{4,5}

- En 2014 el estudio fase 3 DECISION con sorafenib, inhibidor oral multiquinasa, objetivó un aumento significativo de la mediana de supervivencia libre de progresión (SLPm) comparado con placebo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodorefractario (10,8 meses versus 5,8 meses, HR 0,59; IC 95%: 0,45–0,76; P<0,001).⁶ A su vez, en 2015 el estudio fase 3 SELECT con lenvatinib, mostró una SLPm de 18,3 meses versus 3,6 meses en el brazo de placebo (HR 0,21; IC 99%: 0,14–0,31; P<0,001).⁷ Sin embargo, no disponemos de fármacos aprobados en segunda o sucesivas líneas, en el presente caso clínico se emplea tratamiento de tercera línea con cabozantinib en base a los resultados prometedores de un estudio fase II, con una SLPm de 12,7 meses y una supervivencia global mediana de 34,7 meses;⁸ el estudio incluía pacientes con enfermedad cerebral.
- Por último, remarcar la importancia del tratamiento multimodal, con control de la enfermedad a nivel regional mediante enolización y tratamiento radioterápico. Destacando la respuesta radiológica mantenida a nivel leptomeníngeo durante 36 meses de tratamiento en esta paciente.

COMENTARIOS DEL TUTOR

En esta paciente se comprueba la eficacia de lenvatinib tras tratamiento previo con un TKI. La afectación tumoral leptomeníngea es un factor de mal pronóstico a corto plazo en la práctica totalidad de las neoplasias. No existe bibliografía acerca del tratamiento en el cáncer diferenciado de tiroides yodorefractario con carcinomatosis meníngea, siendo Lenvatinib un fármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica y es posible su efecto sinérgico con la radioterapia consiguiendo en esta paciente 3 años de intervalo libre de progresión. Cabe resaltar la importancia de un adecuado seguimiento locorregional, contribuyendo la enolización o radiofrecuencia guiada por ecografía a un mayor control de la enfermedad. El tratamiento secuencial con distintos TKI ha demostrado ser seguro y eficaz, con largos periodos libres de progresión, incluso en patologías de pésimo pronóstico como es la carcinomatosis meníngea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durante C, 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; 91:2892–2899.
2. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998; 338: 297–306.
3. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(4):761–801.
4. Ernest L. Mazzaferri, Richard T. Kloos, Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *The J Clin Endocrinol Metabolism.* 2001;86(4):1447–1463.
5. Klein M, et al. Weryha, Increased Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor Is a Pejorative Prognosis Marker in Papillary Thyroid Carcinoma. *The J Clin Endocrinol Metabolism.* 2001;86(2): 656–658.
6. Brose MS, et al; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319–28.
7. Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621–30.
8. Cabanillas ME, et al. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3315–3321.