

## Caso Clínico



## Metástasis pancreática de cáncer diferenciado de tiroides: manejo multidisciplinario de una entidad poco frecuente

BIELSKI L<sup>1</sup>; FARIAS J<sup>1</sup>; ABELLEIRA E<sup>2</sup>; PITOIA F<sup>2</sup><sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina<sup>2</sup>División Endocrinología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 25 de mayo de 2020

Revisión: 24 de junio de 2020

Aceptado: 24 de junio de 2020

Palabras clave:

Cáncer diferenciado de tiroides avanzado

Radiorefractariedad

Metástasis pancreática

Tomografía por emisión de positrones  
con 18-fluorodeoxiglucosa(PET/TC-<sup>18</sup>FDG)

Ecoendoscopia

Keywords:

Advanced differentiated thyroid cancer

Radioiodine-refractory

Pancreatic metastasis

<sup>18</sup>FDG-PET/CT scan

Endoscopic ultrasound

## RESUMEN

Las metástasis a distancia ocurren en alrededor del 10% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT), y la mitad de éstas serán refractarias al radioyodo. Existen sitios inusuales de las mismas como sistema nervioso central, hígado, riñones, piel y glándulas adrenales. Dentro de ellas, las metástasis pancreáticas son extremadamente infrecuentes, y se describen en la literatura como reportes de casos aislados. El impacto de las metástasis inusuales en el pronóstico de estos pacientes es aún desconocido, aunque probablemente sean indicadoras de una mala evolución. En este artículo, presentamos nuestra experiencia en el manejo de un paciente con CDT radiorresistente con enfermedad avanzada y progresiva con metástasis en páncreas. Debido a la escasa casuística de esta entidad, su diagnóstico y tratamiento representan un desafío y se requiere de un equipo multidisciplinario para su abordaje.

## ABSTRACT

Distant metastases occur in around 10% of patients with differentiated thyroid cancer (DTC), and half of them will be radioiodine refractory. There are unusual sites of distant metastasis as the central nervous system, liver, kidneys, skin, and adrenal glands. Among them, pancreatic metastasis is extremely infrequent, and it is described in the literature as isolated case reports. The impact of unusual metastases in patient prognosis is largely unknown but probably linked to a worse outcome. In this paper, we present our experience in the management of a patient with an advanced, progressive, and radioiodine refractory DTC with pancreatic metastasis. The diagnostic and therapeutic management of this entity represents a challenging situation and a multidisciplinary team is required for its approach.

## INTRODUCCIÓN

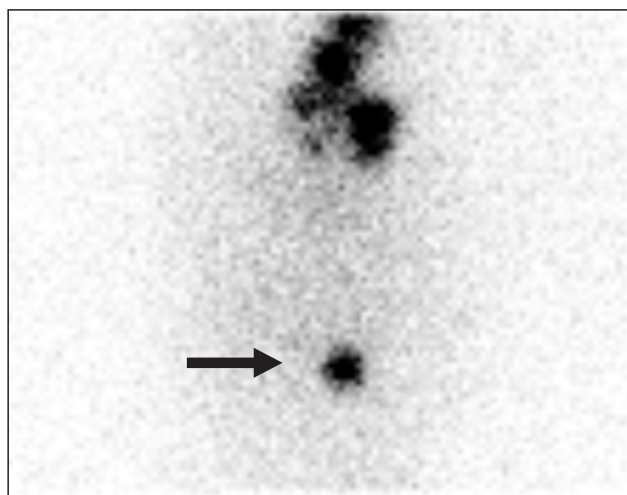
El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) tiene un pronóstico excelente con una supervivencia a 10 años del 85-93%<sup>(1)</sup>. Sin embargo, un subgrupo de pacientes (menos del 10%) presentará metástasis a distancia. Los sitios más frecuentes de las mismas son en pulmones y huesos<sup>(2)</sup>. Existen sitios inusuales de metástasis a distancia como sistema nervioso central, hígado, riñones, piel y adrenales. Dentro de ellas, las metástasis pancreáticas son extremadamente infrecuentes, siendo descritas en la literatura en un bajo número de pacientes como reportes de casos<sup>(3-14)</sup>. Del subgrupo de pacientes con metástasis a distancia, aproximadamente la mitad de ellos serán refractarios al radioyodo, con disminución considerable de la supervivencia enfermedad específica que suele ser, en promedio, de 3 a 5 años.<sup>(15,16)</sup> El objetivo de esta publicación es dar a conocer nuestra experiencia en el manejo de un paciente con CDT refractario al radioyodo con enfermedad avanzada, progresiva y sintomática con metástasis pancreática. Debido a la escasa casuística de esta entidad, el algoritmo diagnóstico y el manejo terapéutico implican un desafío en nuestra práctica asistencial.

## CASO CLÍNICO

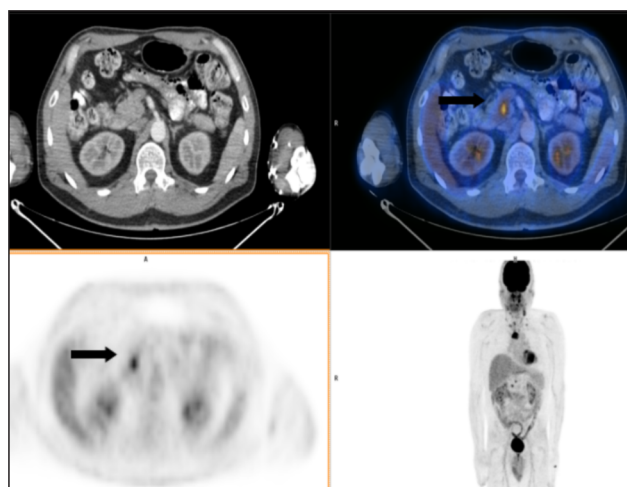
Varón de 42 años en seguimiento por un carcinoma papilar variante clásica. El tratamiento quirúrgico inicial consistió en una tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar central, radical lateral derecho y de niveles II y III izquierdos. En el acto quirúrgico se evidenció compromiso de la vena yugular interna derecha y compromiso anterolateral derecho de tres anillos traqueales, con necesidad de shaving de los mismos. La anatomía patológica informó un tumor de 8 cm en el lóbulo derecho, con infiltración de cápsula y tejidos peritiroideos, embolias neoplásicas vasculolinfáticas, con metástasis en 11 de 18 ganglios resecados, siendo las de mayor diámetro de 3,3 cm y 4,8 cm latero-cervical derecha e izquierda, respectivamente. Recibió una dosis inicial de 150 mCi de I<sup>131</sup> luego de TSH recombinante humana (tiroglobulina estimulada de 11200 ng/ml y anticuerpos anti-tiroglobulina negativos), con rastreo corporal total (RCT) que demostró lesiones metastásicas: pulmonar bilateral, esternón y cresta ilíaca izquierda. Asimismo, el RCT evidenció un foco de intensa captación en retroperitoneo superior (Figura 1).

Según el TNM 8 Ed.(17), el paciente presentaba un Estadio II (T4a N1b M1), con un alto riesgo de recurrencia inicial según la American Thyroid Association. Posteriormente, para optimizar la estadificación, se realizó una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (PET/TC-<sup>18</sup>FDG) que evidenció captación en regiones yugulo carotideas bilaterales, hueco supraclavicular izquierdo, región paravertebral cervical derecha, mediastino pre vascular y paratraqueal superior derecho. Además, se observó captación ósea en esternón con componente de partes blandas con un SUVmáx de 8,6; una lesión lítica en cuerpo de D12 con SUVmáx de 3,7 y captación en topografía de cabeza y proceso uncinado de páncreas con SUVmáx 4,9 sin correlato en TC (Figura 2).

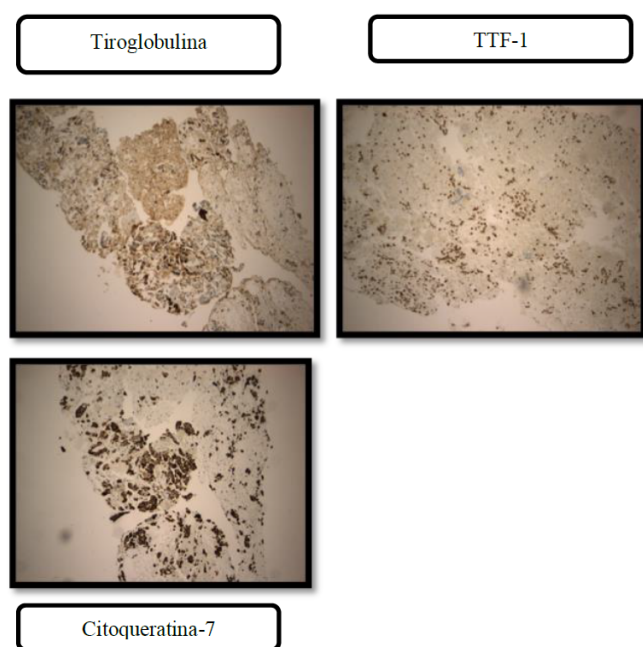
**Figura 1.** Rastreo corporal total post dosis ablativa de radioyodo. Se objetiva foco de intensa captación de radioyodo en retroperitoneo.



**Figura 2.** Tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (PET/TC-<sup>18</sup>FDG). Hipercaptación en cabeza y proceso uncinado de páncreas (SUVmáx 4,9).



Se inició tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg / mensual para el manejo de las metástasis óseas. Se decidió en forma conjunta con los cirujanos de abdomen realizar una ecoendoscopia con toma de biopsia de una lesión hipoeoica redondeada sólida homogénea y de bordes definidos de 1,5 x 1,3 cm localizada en cabeza de páncreas y región periampular. La anatomía patológica fue compatible con secundarismo de CDT con inmunomarcación positiva para tiroglobulina, factor de transcripción tiroideo tipo 1 (TTF-1) y citoqueratina 7 (Figura 3).

**Figura 3.** Inmunomarcación de biopsia de lesión pancreática

Se resolvió que, debido al compromiso metastásico de varios órganos, el paciente no era candidato a intervención quirúrgica de la lesión pancreática. A los 10 meses de la cirugía inicial, el paciente fue sometido a una reintervención quirúrgica cervical debido a compromiso local sintomático (11 de 18 ganglios metastásicos, foco mayor de 1,5 cm, con compromiso capsular ganglionar y de tejidos peri ganglionares).

A los 13 meses del tratamiento inicial, el paciente debutó con paraplejía e incontinencia urinaria interpretándose el cuadro como síndrome medular agudo, por lo cual realizó radioterapia de columna dorsolumbar (2000 Gy), y recibió pulsos de corticoterapia. Ante la presencia de enfermedad progresiva y sintomática se mantuvo el uso de glucocorticoides orales y se inició tratamiento con lenvatinib 24 mg/día. Al mes de su inicio, presentó diarrea y síndrome mano-pie grado 1 junto a trombocitopenia grado 3 como efectos adversos, lo que llevó a una reducción de la dosis del fármaco a 14 mg/día, la que mantuvo durante los 6 meses subsiguientes. Los efectos adversos con dicho fármaco se pueden apreciar en la Tabla I.

A los 7 meses de tratamiento con lenvatinib se evidenció progresión a nivel: i) local (duplicación del tamaño de adenopatía cervical posterior izquierda y aparición de nuevas adenopatías mediastinales y lesiones pseudonodulares en la lodge quirúrgica), ii) óseo (múltiples nuevos focos) y iii) aparición de una nueva imagen hipodensa de 1,5 cm en segmentos II/IV del hígado. Ante la presencia de enfermedad progresiva bajo tratamiento con lenvatinib, se indicó como segunda línea de tratamiento sorafenib 800 mg por día. A los 30 días de su inicio, el paciente desarrolló un síndrome mano-pie grado 3 y diarrea grado 2 con necesidad de reducción de la dosis a 400 mg por día. Los efectos adversos producidos por sorafenib pueden apreciarse en la Tabla II.

**Tabla I.** Efectos adversos observados con el tratamiento con lenvatinib.

Efecto adverso	1 mes	3 meses	6 meses
<b>Pérdida de peso</b>	No	Si	Si
<b>Anorexia</b>	No	No	No
<b>Alopecia</b>	No	No	No
<b>Náuseas/Vómitos</b>	No	No	No
<b>Astenia</b>	Grado 1	Grado 1	Grado 1
<b>Síndrome mano-pie</b>	Grado 1	Grado 2	Grado 2
<b>Diarrea</b>	Grado 1	Grado 1	Grado 1
<b>Hipertensión</b>	No	No	Grado 1
<b>Trombocitopenia</b>	Grado 3	No	No
<b>Mucositis</b>	No	Grado 1	No
<b>Anemia</b>	No	No	Grado 2
<b>Dosis Lenvatinib</b>	24 mg	14 mg	14 mg

**Tabla II.** Efectos adversos observados con el tratamiento con sorafenib

Efectos adversos	1 mes	3 meses
<b>Pérdida de peso</b>	Si	Si
<b>Anorexia</b>	No	No
<b>Alopecia</b>	No	Grado 1
<b>Náuseas/Vómitos</b>	No	No
<b>Astenia</b>	No	No
<b>Síndrome mano-pie</b>	Grado 3	Grado 2
<b>Diarrea</b>	Grado 2	Grado 1
<b>Hipertensión</b>	Grado 2	Grado 2
<b>Dosis Sorafenib</b>	800 mg	400 mg

El paciente evolucionó con progresión de la enfermedad con nuevo compromiso ganglionar, óseo múltiple, hepático, pulmonar, pancreático, y aparición de nueva metástasis a nivel renal por lo cual se indicó como tercera línea de tratamiento pazopanib 800 mg/día. Para el manejo de las metástasis óseas se indicó denosumab 120 mg/mensual. Finalmente, a 30 meses del tratamiento inicial el paciente falleció a causa del CDT.

## DISCUSIÓN

En la literatura son escasos los reportes de pacientes con presencia de metástasis pancreáticas secundarias a un CDT<sup>(3-14)</sup>. En una revisión reciente se describe que existían tan solo 11 casos publicados desde el año 1991 hasta el 2017. En la mayoría de estos, el promedio de tiempo para la detección de las metástasis pancreáticas desde el diagnóstico del tumor fue de 7 años<sup>(3)</sup>. Asimismo, se describe la utilidad del PET/TC-<sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG en forma conjunta con la ecoendoscopia con toma de biopsia para su correcta identificación<sup>(6,9,14)</sup>. En nuestro paciente, a diferencia de lo reportado, el diagnóstico de la metástasis pancreática se realizó tempranamente, a partir de la imagen captante en el retroperitoneo luego de la dosis ablativa con radioyodo y, al igual que lo descrito en la literatura, el PET/TC-<sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG y la ecoendoscopia colaboraron en una correcta identificación de la etiología de la lesión pancreática. La mediana de la sobrevida global luego del diagnóstico de la metástasis a distancia refractaria al radioyodo, en la era pre inhibidores multikinasa (IMK), era de 3 años<sup>(16)</sup>. Con el uso de IMK, la sobrevida global descrita en estudios de vida real de nuestro país es del 68% a 14 meses, y la sobrevida libre de progresión de 31,5 meses<sup>(18)</sup>. Con el tratamiento con lenvatinib (con o sin otro IMK previo), la sobrevida global descrita es del 57% a 24 meses y una sobrevida libre de progresión de 13,7 meses<sup>(19)</sup>.

Las metástasis inusuales suelen ser metacrónicas, sintomáticas y refractarias al I<sup>131</sup>. La mediana de sobrevida global desde el diagnóstico de las mismas es de 24 meses<sup>(20)</sup>. En el caso de las metástasis pancreáticas la sobrevida descrita varía entre los trabajos entre 11 y 32 meses desde el diagnóstico de la misma.<sup>(7,8,14)</sup> Nuestro paciente presentó una enfermedad progresiva y sintomática, y su evolución fue tórpida a pesar de la terapia con diferentes IMK. Probablemente se podría considerar la presencia de metástasis a distancia en sitios infrecuentes como marcador pronóstico de mala evolución, como ocurrió en este caso.

## CONCLUSIONES

El manejo de las metástasis pancreáticas del CDT representa una situación clínica desafiante que requiere de un equipo multidisciplinario para su correcto abordaje. Este caso ilustra que el rastreo pos-dosis ablativa, el PET/TC-<sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG y la ecoendoscopia con toma de biopsia e inmunomarcación jugaron un rol fundamental en su diagnóstico. Las metástasis inusuales se asocian a peor pronóstico y alta frecuencia de mortalidad. En el futuro, la identificación de alteraciones genéticas específicas que puedan ser tratadas con fármacos dirigidos (como larotrectinib, selpercatinib, etc), probablemente ayudará a cambiar de manera radical el pronóstico de estos pacientes.

### Declaración de conflictos de interés

El Dr. Fabián Pitoia es consultor y speaker de Bayer, Laboratorio Raffo y Grupo Biotoscana. El resto de los autores no presenta conflictos de interés.

Responsabilidades éticas

### Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos del paciente.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los familiares del paciente. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Agradecimientos.

A la Dra. Magali Hovsepian del Servicio de PET/TC, Centro de Diagnóstico TCba, por la colaboración en la interpretación de las imágenes y orientación diagnóstica.

Al Dr. Juan Pablo Santilli de la División Patología, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, por el análisis anatómopatológico de las muestras de páncreas y el aporte de las imágenes histológicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, y Menck HR.** A Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1985-1995. *Cancer*. 1998; 83:2638-48.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L.** American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015; 26:1-133.
- Davidson M, Olsen RJ, Ewton AA, Robbins RJ.** Pancreas metastases from papillary thyroid carcinoma: A review of the literature. *Endocr Pract*. 2017; 23:1425-29.
- Meyer A, Behrend M.** Is pancreatic resection justified for metastasis of papillary thyroid cancer? *Anticancer Res*. 2006; 26:2269-73.
- Li XO, Li ZP, Wang P, Li CL, Wu JH, Zhang JZ, Cui Y.** Pancreatic metastasis of papillary thyroid carcinoma: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7:819-22.
- Na HJ, Kim BH, Kim JR, Oh MY, Kim SM, Song BG, Shin DH, Kim WJ, Jeon YK, Kim SS, Seo HI, Kim IJ.** FDG PET/CT in the detection of pancreatic metastasis in a patient with follicular thyroid carcinoma and negative I-131 whole body scan findings. *Intern Med*. 2014; 53:2095-9.
- Tunio MA, Alasiri M, Riaz K, Alshakweer W.** Pancreas as delayed site of metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Case Rep Gastrointest Med*. 2013; 2013: 1-4.
- Alzahrani AS, AlQaraawi A, Al Sohaibani F, Almanea H, Abalkhail H.** Pancreatic metastasis arising from a BRAF (V600E)-positive papillary thyroid cancer: the role of endoscopic ultrasound-guided biopsy and response to sorafenib therapy. *Thyroid*. 2012; 22:536-41.

9. **Chen L, Brainard JA.** Pancreatic metastasis from papillary thyroid carcinoma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol.* 2010; 54:640-4.
  10. **Borschitz T, Eichhorn W, Fottner C, Hansen T, Schad A, Schadmand-Fischer S, Weber MM, Schreckenberger M, Lang H, Musholt TJ.** Diagnosis and treatment of pancreatic metastases of a papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010; 20: 93-8.
  11. **Angeles-Angeles A, Chable-Montero F, Martinez-Benitez B, Albores-Saavedra J.** Unusual metastases of papillary thyroid carcinoma: report of 2 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2009; 13:189-96.
  12. **Sugimura H, Tamura S, Kodama T, Kakitsubata Y, Asada K, Watanabe K.** Metastatic pancreas cancer from the thyroid; clinical imaging mimicking nonfunctioning islet cell tumor. *Radiat Med.* 1991; 9:167-9.
  13. **Cho M, Acosta-Gonzalez G, Brandler TC, Basu A, Wei XJ, Simms A.** Papillary thyroid carcinoma metastatic to the pancreas: Case report. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47: 214-17.
  14. **Murakami Y, Shimura T, Okada R, Kofunato Y, Ishigame T, Yashima R, Nakano K, Suzuki S, Takenoshita S.** Pancreatic metastasis of papillary thyroid carcinoma preoperatively diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a case report with review of literatures. *Clin J Gastroenterol.* 2018; 11:521-29.
  15. **Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, y Pacini F.** Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2:356-8.
  16. **Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M.** 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.
  17. **Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR.** Eds. *AJCC Cancer Staging Manual (Eighth Edition).* Springer, New York. USA, 2017.
  18. **Jerkovich F, Garcia Falcone MG, Pitoia F.** The experience of an Endocrinology Division on the use of tyrosine multikinase inhibitor therapy in patients with radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer. *Endocrine.* 2019; 64: 632-38.
  19. **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.* 2020; Online ahead of print.
  20. **Zunino A, Pitoia F, Faure E, Reyes A, Sala M, Sklate R, Ilera V, Califano I** on behalf of the Thyroid Department of Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Unusual metastases from differentiated thyroid carcinoma: analysis of 36 cases. *Endocrine.* 2019; 65:630-36.
-

**RAEM** REVISTA ARGENTINA DE  
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

[www.raem.org.ar](http://www.raem.org.ar)