



Caso clínico

Respuesta parcial a lenvatinib como segunda línea de tratamiento en cáncer diferenciado avanzado de tiroides



F. Bueno, E. Abelleira, A. Smulever, F. Pitoia*

División Endocrinología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de febrero de 2018

Aceptado el 27 de febrero de 2018

Palabras clave:

Cáncer diferenciado de tiroides

Radorrefractoriedad

Sorafenib

Lenvatinib

Keywords:

Differentiated thyroid cancer

Radioiodine-refractory thyroid cancer

Sorafenib

Lenvatinib

RESUMEN

Las metástasis a distancia ocurren en alrededor del 10% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT), y cerca de la mitad de estos casos serán refractarios al radioyodo (RAIR). Sorafenib fue el primer inhibidor multikinasa (IMK) aprobado por la FDA para su uso en cáncer diferenciado de tiroides RAIR avanzado y progresivo, y hasta el momento es el único aprobado por la ANMAT en nuestro país para esta indicación. Lenvatinib es el segundo IMK aprobado por la FDA para este grupo de pacientes, y es una alternativa terapéutica que debe ser considerada, debido a su disponibilidad como fármaco de uso compasivo en nuestro país. Presentamos nuestra experiencia con el uso de lenvatinib como segunda línea de tratamiento en una paciente con CDT progresivo previamente tratado con sorafenib.

Partial response to lenvatinib as a second line of treatment in advanced differentiated cancer of thyroid

ABSTRACT

Distant metastases occur in around 10% of patients with differentiated thyroid cancer (DTC), and half of these cases will become refractory to radioiodine therapy (RAIR). Sorafenib was the first multikinase inhibitor (MKI) approved by the FDA for patients with differentiated advanced and progressive RAIR thyroid cancer, and it is the only one approved by ANMAT in our country for this indication. Lenvatinib is the second MKI approved by the FDA for this group of patients, and is a therapeutic alternative that should be considered, due to its availability as a compassionate use drug in our country. We present our experience with the use of lenvatinib as a second line of treatment in a patient with DTC with advanced and progressive disease under treatment with sorafenib.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fpitoia@intramed.net (Fabián Pitoia)

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina maligna más común y constituye el 1-2% de todos los cánceres¹. En general, se trata de un tumor con buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años de un 98%, y a 10 años superior a un 85%¹. Aproximadamente, un 25% de los pacientes puede presentar recurrencias de su enfermedad en el seguimiento a largo plazo. Estas pueden ser locorreccionales (15-20%), o a distancia (10%). De este subgrupo de pacientes con metástasis a distancia, aproximadamente la mitad serán refractarios al radioyodo a lo largo del seguimiento (RAIR)², con disminución considerable de la supervivencia enfermedad específica que suele ser, en promedio, de 3 a 5 años desde el diagnóstico de la radiorrefratariedad^{2,3}.

Sorafenib fue el primer inhibidor multikinasa (IMK) aprobado por la FDA para su uso en cáncer diferenciado de tiroides RAIR avanzado y progresivo, como consecuencia de los resultados observados en el estudio DECISION⁴. Hasta el momento es el único IMK aprobado por la ANMAT en nuestro país para esta indicación.

El segundo IMK aprobado por la FDA, en febrero del 2015, para cáncer avanzado de tiroides progresivo y/o sintomático fue lenvatinib. El estudio SELECT fue el ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que determinó su aprobación al demostrar la eficacia y seguridad del mismo en este tipo de pacientes⁵. Su mecanismo de acción es el bloqueo selectivo de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) 1 a 3, del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 1 a 4, del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF α), y de las vías de señalización de RET y c-KIT⁶. Este bloqueo reduce la angiogénesis inducida por las células tumorales e inhibe el crecimiento tumoral⁶.

Debido a que hasta el momento no existen reportes nacionales con respecto al uso de este fármaco, el objetivo de esta publicación es dar a conocer nuestra experiencia con el uso compasivo de lenvatinib como segunda línea de tratamiento en una paciente con CDT progresivo previamente tratada con sorafenib.

Caso clínico

Mujer de 65 años de edad en seguimiento por un carcinoma de células de Hürthle. El tratamiento quirúrgico inicial fue una tiroidectomía total con un vaciamiento ganglionar lateral izquierdo. La anatomía patológica informó un tumor de 3 cm en el lóbulo derecho y metástasis en 5 de 22 ganglios resecados. La paciente presentó metástasis a distancia sincrónicas: a) óseas: calota (parietal izquierdo), columna dorsal (D2 y D12), escápula izquierda, ambos huesos ilíacos; y b) hepática: en el segmento VII con un diámetro de 38 mm.

Recibió una dosis inicial de radioyodo de 200 mCi I¹³¹ luego de la suspensión hormonal (TSH 65 mU/ml, tiroglobulina 52.400 ng/ml y anticuerpos antitiroglobulina negativos), con rastreo corporal total (RCT) el cual demostró las lesiones metastásicas en columna dorsal y hueso ilíaco derecho. Según el TNM 8^o

Ed.⁷, la paciente presentaba un Estadio IVb, con un alto riesgo de recurrencia según la American Thyroid Association⁸. A los 6 meses del diagnóstico, recibió una segunda dosis de 100 mCi I¹³¹, sin cambios en la captación comparado con el RCT previo. Simultáneamente, se realizó una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (PET/TC-¹⁸FDG) que demostró captaciones óseas (en las lesiones líticas previamente descritas), en ambos huesos ilíacos con componente de partes blandas con un SUV_{máx} de 4,8, nuevas lesiones líticas en columna vertebral (D3 y L3); y en la imagen hepática del segmento VII, con un SUV_{máx} de 3,1.

Un mes posterior a la dosis de radioyodo se observó un incremento del 20% en el diámetro de la lesión diana hepática. Ante la presencia de enfermedad progresiva y refractaria al radioyodo, se inició tratamiento con sorafenib 800 mg/día. Los efectos adversos que presentó la paciente durante el tratamiento con sorafenib se pueden apreciar en la tabla 1. Al segundo mes de tratamiento, desarrolló una astenia grado 3, lo que llevó a reducir la dosis de sorafenib a 400 mg/día, la cual mantuvo durante los meses subsiguientes.

Los niveles de tiroglobulina persistieron elevados durante el tratamiento con sorafenib, con un aumento exponencial a los 6 meses del inicio de la terapia, situación que precedió a la progresión radiológica de las lesiones (tabla 2).

A los 9 meses de tratamiento con sorafenib, se evidenció una progresión de la lesión hepática del segmento VII, y aparición de una nueva imagen de 10 mm en el segmento VI. Por otro lado, en la tercera vértebra lumbar se observó una lesión de partes blandas con desplazamiento del muro posterior y reducción del canal raquídeo (fig. 1). Simultáneamente, la paciente comenzó con trastornos sensitivos y debilidad muscular en ambos miembros inferiores.

Debido a enfermedad progresiva bajo tratamiento con

Tabla 1 - Efectos adversos observados con el tratamiento con sorafenib en una paciente con un carcinoma de tiroides con metástasis sistémicas

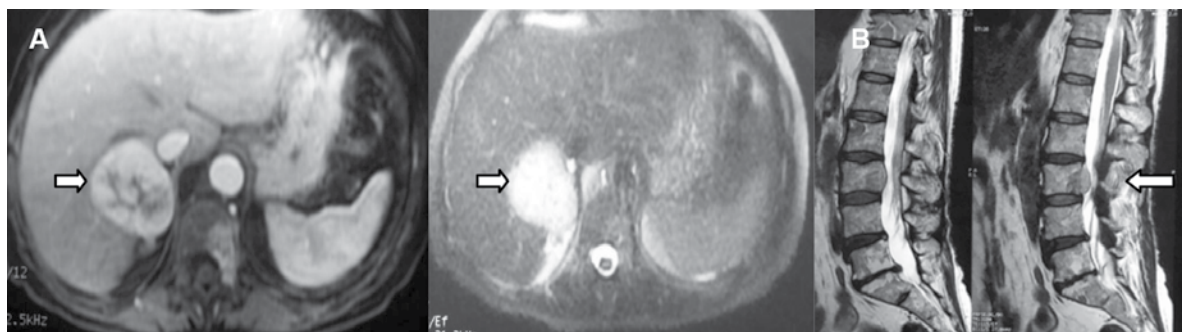
	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses
Pérdida de peso	NO	<5%	<5%	<5%	<5%
Anorexia	NO	NO	NO	NO	NO
Alopecia	NO	NO	NO	NO	NO
Náuseas/Vómitos	NO	NO	NO	NO	NO
Astenia	Grado 1	Grado 3	Grado 1	Grado 1	Grado 1
Sme. mano-pie	Grado 1	Grado 1	Grado 1	Grado 1	Grado 1
Diarrea	Grado 1	Grado 1	Grado 1	Grado 1	Grado 1
Hipertensión	Grado 2	Grado 2	Grado 1	NO	NO
Dosis Sorafenib	800 mg	800 mg	400 mg	400 mg	400 mg

Sme: síndrome.

Tabla 2 - Valores de tiroglobulina observados en una paciente con un carcinoma de tiroides con metástasis sistémicas luego del tratamiento con sorafenib

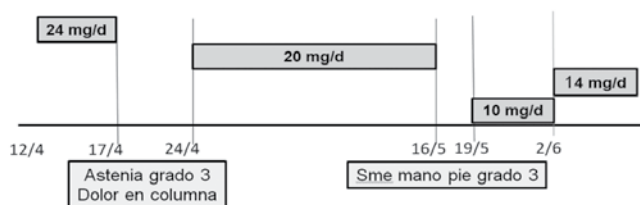
	5/2016	7/2016	11/2016	1/2017	3/2017
TSH (uUI/ml)	0,08	0,03	0,01	0,01	0,01
Tg (ng/ml)	203.100	200.400	186.200	549.800	620.700
ATG (UI/ml)	<20	<20	<20	<20	<20
LT4 (ug/día)	150	150	150	150	150

TSH: tirotrófina; Tg: tiroglobulina; ATG: anticuerpos antitiroglobulina; LT4: levotiroxina.



A) Resonancia magnética de abdomen: lesión diana hepática del segmento VII (flecha). B) Resonancia magnética de columna dorso-lumbar: lesión de partes blandas en la 3° vértebra lumbar (flecha) y lesiones líticas vertebrales.

Figura 1 - Resonancia nuclear magnética realizada a los 9 meses de tratamiento con sorafenib.



Sme: síndrome.

Figura 2 - Modificación de la dosis de lenvatinib realizada en una paciente con un carcinoma de tiroides con metástasis sistémicas en relación al perfil de efectos adversos observados.

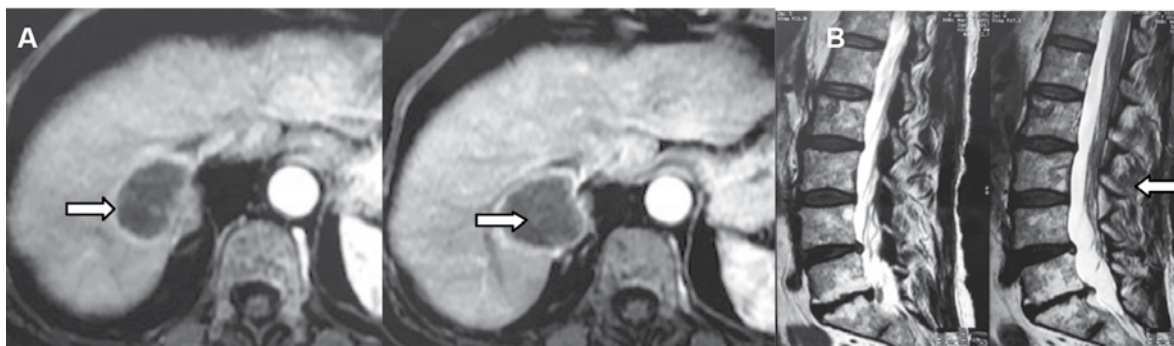
sorafenib, se indicó la segunda línea de tratamiento: lenvatinib 24 mg/día (uso compasivo). A los 5 días del inicio del nuevo IMK, nuevamente la paciente presentó una astenia grado 3 con un *performance status* ECOG 3, asociado a una lumbalgia intensa con debilidad en ambos miembros inferiores, lo que

motivó su internación y suspensión del tratamiento con lenvatinib durante 7 días. Posteriormente, se reinició con una dosis de 20 mg/día y al mes desarrolló un síndrome mano-pie grado 3 que obligó nuevamente a descender la dosis a 10 mg/día. Diez días después se volvió a incrementar la dosis de lenvatinib a 14 mg/día (fig. 2). Luego de dos meses de tratamiento con lenvatinib, se objetivó una respuesta parcial con desaparición del efecto compresivo medular, con consiguiente desaparición de la signo-sintomatología neurológica, y reducción de la lesión hepática en segmento VII (fig. 3). Por otro lado, los niveles de tiroglobulina descendieron de 620.700 a 67.400 ng/ml.

Seis meses luego del inicio de la terapia con lenvatinib, la paciente mantenía la respuesta al tratamiento, con disminución del 40% de la lesión diana hepática, franca reducción de la lesión de partes blandas de la columna lumbar, y de las lesiones líticas vertebrales (fig. 4).

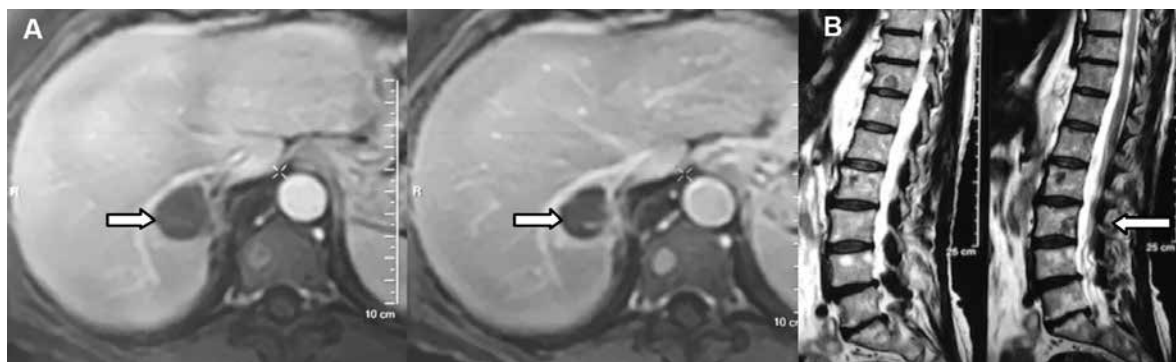
Discusión

Sorafenib fue el primer IMK aprobado por la FDA para su uso en cáncer diferenciado de tiroides RAIR avanzado y



A) Resonancia magnética de abdomen: lesión target hepática del segmento VII (flecha). B) Resonancia magnética de columna dorso-lumbar: lesión de partes blandas en la 3° vértebra lumbar (flecha) y lesiones líticas vertebrales.

Figura 3 - Respuesta parcial observada a los dos meses de tratamiento con lenvatinib en una paciente con metástasis sistémicas de un carcinoma diferenciado de tiroides.



A) Resonancia magnética de abdomen: lesión diana hepática del segmento VII (flecha). B) Resonancia magnética de columna dorso-lumbar: lesión de partes blandas en la 3° vértebra lumbar (flecha) y lesiones líticas vertebrales.

Figura 4 - Respuesta parcial bajo terapia con lenvatinib observada luego de 6 meses de tratamiento.

progresivo como consecuencia de los resultados observados en el estudio DECISION⁴. Se demostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) cuando se lo comparó con el grupo placebo. La media de la SLP fue de 10,8 meses en los pacientes tratados con sorafenib, y de 5,8 meses en el grupo placebo (HR = 0,587 [IC 95%, 0,454- 0,758]; p <0,0001)⁴.

Durante la terapia con sorafenib, el tiempo medio de respuesta fue de alrededor de 12 meses (11,1 meses [IC 95%, 9,3-14,8])⁴, por lo tanto es esperable el desarrollo de resistencia secundaria a dicho fármaco en aquellos pacientes con respuesta parcial o estabilización de la enfermedad. Esta situación se observó en nuestra paciente a los 9 meses de tratamiento con sorafenib. Esta condición plantea la necesidad del uso de otro IMK, como lenvatinib, que es el segundo fármaco aprobado para CDT avanzado; incluir a estos pacientes en ensayos clínicos de otros IMKs (no disponibles en nuestro país); o el uso *off-label* de fármacos que han mostrado eficacia en estudios en fase 2 pero que no se encuentran aprobados por ninguna agencia de salud en el mundo para pacientes con CDT (ej. pazopanib, sunitib)^{9,10}.

Lenvatinib demostró prolongar la SLP en comparación con el grupo placebo (18,3 vs. 3,6 meses; HR = 0,20; p <0,0001)⁵. El beneficio en términos de SLP se observó en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad, sexo, subtipo histológico, criterio de refractariedad al radioyodo, o tratamiento previo con terapias dirigidas contra VEGF/VEGFR. La SLP en pacientes que recibieron lenvatinib como segunda línea de tratamiento fue de 15,1 meses (vs. 3,6 meses en el grupo placebo; HR = 0,22; p <0,0001). La mediana de tiempo en que se alcanzó una respuesta objetiva radiológica fue de 2 meses (IC 95%, 1,9-3,5 meses), si bien hasta en un 70,4% de estos pacientes se evidenció respuesta radiológica completa o parcial dentro de los primeros 30 días de tratamiento. El 63% de los pacientes de la rama lenvatinib mostró una respuesta parcial, y un 23% estabilidad de la enfermedad por 23 semanas⁵.

La toxicidad relacionada con estos fármacos, y secundariamente los ajustes de dosis (reducción o interrupción) fueron frecuentes en los ensayos DECISION y SELECT^{4,5}. Los efectos adversos son comunes a otros IMKs, como

diarrea, astenia, anorexia, síndrome mano-pie, e hipertensión arterial. La mayoría de estos son leves a moderados (grado 1 y 2), con toxicidad grave o potencialmente mortal en <10% de los casos, excepto el síndrome mano-pie grado 3 (20,3% de los pacientes tratados con sorafenib), e hipertensión grave (41,8% de los pacientes tratados con lenvatinib). Generalmente, estos síntomas mejoran al reducir la dosis del fármaco, o con una breve interrupción del mismo¹¹⁻¹⁴.

Recientemente Brose y cols. publicaron un subanálisis del estudio SELECT¹⁵, que evaluó el impacto de la edad en la eficacia de la terapia con lenvatinib. Este subanálisis del estudio SELECT incluyó a pacientes estratificados por edad (≤65 o >65 años). El beneficio en la SLP se mantuvo con lenvatinib comparado con placebo en ambos grupos. La sobrevida global (SG) fue mayor en pacientes >65 años tratados con lenvatinib comparados con el grupo placebo (HR = 0,53; IC 95, 0,31 a 0,91; p = 0,020). Este es el primer subanálisis que demostró un beneficio de los IMK en la SG de los pacientes con CDT RAIR¹⁵.

De acuerdo a lo descrito previamente, lenvatinib es una alternativa que debe considerarse en pacientes con CDT avanzado, progresivo y/o sintomático debido a su disponibilidad como fármaco de uso compasivo en nuestro país. En pacientes con rápida progresión y gran extensión tumoral sintomática y/o potencialmente sintomática, probablemente debiera considerarse como primera línea de tratamiento.

Responsabilidades éticas

Para esta publicación se contó con el consentimiento informado de la paciente.

Conflicto de intereses

Fabián Pitoia es consultor de los laboratorios Bayer y Genzyme-Sanofi. El resto de los autores no presenta conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
2. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, Pacini F. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:356-8.
3. 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.
4. Brose M, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Keeshong Y, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3. DECISION trial. *Lancet* 2014;384:319-28.
5. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.
6. Okamoto K, Kodama K, Takase K, Sugi NH, Yamamoto Y, Iwata M, Tsuruoka A. Antitumor activities of the targeted multityrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer letters* 2013;340:97-103.
7. 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. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edition. Springer, New York, 2017.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph G, Sawka A, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward D, Tuttle RM, Wartofsky L. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;26:1-133.
9. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, Rubin J, Sideras K, Morris JC 3rd, McIver B, Burton JK, Webster KP, Bieber C, Traynor AM, Flynn PJ, Goh BC, Tang H, Ivy SP, Erlichman C; Endocrine Malignancies Disease Oriented Group; Mayo Clinic Cancer Center; Mayo Phase 2 Consortium. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *The Lancet Oncology* 2010;11:962-72.
10. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Bauman JE, Martins RG. 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. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016;16:5260-8.
11. Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2014;58:37-41.
12. Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of Sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1119-31.
13. Pitoia F, Jerkovich F, Urciuoli C, Cross G, Abelleira E. Partial response to sorafenib treatment associated with transient grade 3 thrombocytopenia in a patient with locally advanced thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59:347-50.
14. Pitoia F, Schmidt A, Bueno F, Mocarbel Y, Jerkovich F, Abelleira E. Guía práctica para el manejo de efectos adversos por inhibidores multicitinasas (sorafenib y vandetanib) en pacientes con cáncer de tiroides avanzado. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2017;54:8-20.
15. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the Phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-99.