



Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas

Pinar del Río.

PAQUETE INFORMATIVO No.6 / Mayo-2021

Tema: Cáncer de Tiroides

El cáncer de tiroides es la enfermedad endocrinológica maligna más frecuente. Aproximadamente un 10 % de la población desarrollará un nódulo palpable a lo largo de su vida; de ellos, 5-10 % llegará a ser maligno. Su diagnóstico preoperatorio continúa siendo un reto, porque los métodos para definir la benignidad y la malignidad son todavía poco precisos. La biopsia por punción con aguja fina (BAF), ha mejorado el manejo clínico del nódulo tiroideo, ha permitido disminuir a menos de la mitad el número de intervenciones quirúrgicas, y es considerada hoy el procedimiento diagnóstico de primera elección. Sin embargo, aun aceptando su innegable utilidad y el avance que ha supuesto, cada vez es más patente que esta técnica tiene limitaciones importantes relacionadas con la adecuada toma de muestra, y la dificultad para distinguir entre las lesiones foliculares benignas y malignas. Se han realizado numerosos intentos para mejorar el diagnóstico preoperatorio del nódulo, en este sentido, algunos marcadores moleculares están siendo identificados como posibles dianas para el diagnóstico inmunohistopatológico molecular por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), e incluso, algunos de estos marcadores se están ensayando en muestras de BAF para el diagnóstico inmunocitológico preoperatorio. Estos marcadores diagnósticos se utilizan cada vez con mayor frecuencia, con la finalidad de establecer mayor precisión entre lesiones benignas y malignas.

En la etiología del cáncer de tiroides se han involucrado numerosos factores genéticos, como la presencia de alteraciones en las vías metabólicas intracelulares, generadas frecuentemente por mutaciones en genes específicos que regulan esas vías, alteración en su expresión, cambios epigenéticos como la metilación de genes específicos del tiroides, y además, algunos factores ambientales.

Una de las principales alteraciones detectadas en el cáncer diferenciado de tiroides es la activación de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Esta vía depende de la activación de un receptor de membrana con actividad tirosina quinasa (RET), que al unirse a su ligando se fosforila, a su vez activa una cadena de fosforilaciones sucesivas de distintas proteínas citoplasmáticas. Este proceso finalmente genera cambios conformacionales en proteínas que se unen al ácido desoxirribonucleico (DNA) de la célula efectora, y modifican la expresión de distintos genes que regulan fenómenos de proliferación y diferenciación celular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab para el tratamiento de la enfermedad ocular tiroidea activa. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jan-23 [citado 2021 Feb 17]; 382(4): 341-52. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910434>

RESÚMEN:

Antecedentes La enfermedad ocular tiroidea es una afección periocular debilitante, desfigurante y potencialmente cegadora para la que no se dispone de ningún tratamiento médico aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos. Una fuerte evidencia ha implicado al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR) en la patogénesis de esta enfermedad. **Métodos** En un ensayo multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo, asignamos a pacientes con enfermedad ocular tiroidea activa en una proporción de 1: 1 para recibir infusiones intravenosas del inhibidor de IGF-IR teprotumumab (10 mg por kilogramo de cuerpo peso para la primera infusión y 20 mg por kilogramo para infusiones posteriores) o placebo una vez cada 3 semanas durante 21 semanas; la última visita del ensayo para este análisis fue en la semana 24. El resultado primario fue una respuesta de proptosis (una reducción de la proptosis de ≥ 2 mm) en la semana 24. Los resultados secundarios preespecificados en la semana 24 fueron una respuesta general (una reducción de ≥ 2 puntos en la puntuación de actividad clínica más una reducción en la proptosis de ≥ 2 mm), una puntuación de actividad clínica de 0 o 1 (que indica inflamación mínima o nula), el cambio medio en la proptosis entre las visitas del ensayo (desde el inicio hasta la semana 24), una diplopía respuesta (una reducción en la diplopía de ≥ 1 grado), y el cambio medio en la puntuación general en el cuestionario de calidad de vida específica de oftalmopatía de Graves (GO-QOL) en las visitas del ensayo (desde el inicio hasta la semana 24; un cambio medio de ≥ 6 puntos se considera clínicamente significativo). **Resultados** Se asignó un total de 41 pacientes al grupo de teprotumumab y 42 al grupo de placebo. En la semana 24, el porcentaje de pacientes con una respuesta de proptosis fue mayor con teprotumumab que con placebo (83% [34 pacientes] versus 10% [4 pacientes], $P < 0,001$), con un número necesario a tratar de 1,36. Todos los resultados secundarios fueron significativamente mejores con teprotumumab que con placebo, incluida la respuesta general (78% de los pacientes [32] frente al 7% [3]), Puntuación de actividad clínica de 0 o 1 (59% [24] frente al 21% [9]), el cambio medio en la proptosis ($-2,82$ mm frente a $-0,54$ mm), la respuesta a la diplopía (68% [19 de 28] frente al 29% [8 de 28]) y el cambio medio en GO-QOL en general puntuación (13,79 puntos frente a 4,43 puntos) ($P \leq 0,001$ para todos). Se observaron reducciones en el músculo extraocular, el volumen de grasa orbitaria o ambos en 6 pacientes del grupo de teprotumumab que se sometieron a imágenes orbitarias. La mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada; Se produjeron dos acontecimientos graves en el grupo de teprotumumab, de los cuales uno (una reacción a la infusión) provocó la interrupción del tratamiento. **Conclusiones** Entre los pacientes con enfermedad ocular tiroidea activa, el teprotumumab produjo mejores resultados con

respecto a la proptosis, la puntuación de actividad clínica, la diplopía y la calidad de vida que el placebo; los eventos adversos graves fueron poco frecuentes.

Lee YR, Yehia L, Kishikawa T, Ni Y, Leach B, Zhang J, et al. Inactivación de la ganancia de función de WWP1 de PTEN en la predisposición al cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2020 May-28 [citado 2021 Feb 17]; 382(22): 2103-16. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1914919>

RESÚMEN:

Antecedentes Los pacientes con síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) tienen mutaciones de la línea germinal en el gen supresor de tumores que codifica el homólogo de fosfatasa y tensina

(PTEN). Tales mutaciones se han asociado con una predisposición hereditaria a múltiples tipos de cáncer, incluido el síndrome de Cowden. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que tienen fenotipos relacionados con PHTS han resultado negativos para mutaciones de PTEN. En un estudio anterior, encontramos que la ubiquitina ligasa E3 WWP1 negativamente

regula la función de PTEN. **Métodos** En un estudio de cohorte prospectivo realizado entre 2005 y 2015, inscribimos a 431 pacientes con PTEN de tipo salvaje que cumplían al menos los criterios de diagnóstico relajados del Consorcio Internacional Cowden. Los pacientes fueron escaneados en busca de variantes de la línea germinal de WWP1. Usamos el conjunto de datos del Atlas del genoma del cáncer (TCGA) como representante de cánceres aparentemente esporádicos y el conjunto de datos del Consorcio de agregación del exoma que excluye TCGA (no TCGA ExAC) y la base de datos de agregación del genoma no canceroso (gnomAD) como representante de los controles de población sin un cáncer informado diagnóstico. Establecimos modelos in vitro e in vivo murinos para caracterizar funcionalmente variantes representativas de WWP1. **Resultados** La existencia de variantes de WWP1 de la línea germinal se estableció por primera vez en una familia con PTEN de tipo salvaje que tenía oligopoliposis y cánceres de colon de inicio temprano. Una serie de validación indicó que las variantes de la línea germinal de WWP1 ocurrieron en 5 de 126 pacientes no relacionados (4%) con oligopoliposis como fenotipo predominante. Las variantes de la línea germinal WWP1, en particular los alelos WWP1 K740N y N745S, se enriquecieron en pacientes que no tenían PHTS pero tenían cánceres esporádicos prevalentes, incluidos los tipos de cáncer relacionados con PTEN en TCGA (odds ratio, 1,5; intervalo de confianza del 95%, 1,1 a 2,1; = 0,01). Las variantes de WWP1 priorizadas dieron como resultado efectos de ganancia de función, lo que condujo a una activación enzimática aberrante con la consiguiente inactivación de PTEN, lo que desencadenó la señalización de PI3K que promueve el crecimiento hiperactivo en modelos celulares y murinos. **Conclusiones** En este estudio que involucró a pacientes con trastornos que resultan en una predisposición al desarrollo de múltiples neoplasias malignas sin mutaciones de la línea germinal de PTEN, confirmamos la función de WWP1 como un gen

de susceptibilidad al cáncer a través de regulación aberrante del eje de señalización PTEN-PI3K.

Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Eficacia de selpercatinib en cánceres de tiroides alterados por RET. N Engl J Med [Internet]. 2020 Aug-27 [citado 2021 Feb 17]; 383(9): 825-35. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2005651>

RESÚMEN:

Antecedentes Las mutaciones de RET ocurren en el 70% de los cánceres de tiroides medulares y las fusiones de RET ocurren raramente en otros cánceres de tiroides. En pacientes con cánceres de tiroides alterados por RET, se desconocen la eficacia y seguridad de la inhibición selectiva de RET. **Métodos** Inscribimos a pacientes con cáncer de tiroides medular con mutación RET con o sin tratamiento previo con vandetanib o cabozantinib, así como a aquellos con cáncer de tiroides con fusión RET positiva previamente tratado, en un ensayo de fase 1-2 de selpercatinib. El criterio de valoración principal fue una respuesta objetiva (una respuesta completa o parcial), según lo determinado por un comité de revisión independiente. Los puntos finales secundarios incluyeron la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la seguridad. **Resultados** En los primeros 55 pacientes inscritos consecutivamente con cáncer de tiroides medular con mutación RET que habían recibido previamente vandetanib, cabozantinib o ambos, el porcentaje que tuvo una respuesta fue del 69% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 55 a 81), y la supervivencia libre de progresión a 1 año fue del 82% (IC del 95%, 69 a 90). En 88 pacientes con Cáncer de tiroides medular con mutación RET que no había recibido previamente vandetanib o cabozantinib, el porcentaje que tuvo una respuesta fue del 73% (IC del 95%, 62 a 82), y la supervivencia libre de progresión a 1 año fue del 92% (IC del 95%, 82 a 97). En 19 pacientes con cáncer de tiroides positivo para fusión RET previamente tratado, el porcentaje que tuvo una respuesta fue del 79% (IC del 95%, 54 a 94), y la supervivencia libre de progresión de 1 año fue del 64% (IC del 95%, 37 a 82). Los eventos adversos más comunes de grado 3 o mayores fueron hipertensión (en el 21% de los pacientes), aumento del nivel de alanina aminotransferasa (en el 11%), aumento del nivel de aspartato aminotransferasa (en el 9%), hiponatremia (en el 8%) y diarrea (en el 6%). De los 531 pacientes tratados, 12 (2%) interrumpieron el tratamiento con selpercatinib debido a eventos adversos relacionados con el fármaco. **Conclusiones** En este ensayo de fase 1-2, selpercatinib mostró una eficacia duradera con efectos tóxicos principalmente de bajo grado en pacientes con cáncer de tiroides medular con y sin tratamiento previo con vandetanib o cabozantinib.

Burch HB. Efectos de los medicamentos en la tiroides. N Engl J Med [Internet]. 2019 Aug-22 [citado 2021 Feb 17]; 381(8): 749-61. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1901214>

RESÚMEN:

Existe una lista creciente de medicamentos que se sabe que afectan negativamente la función tiroidea o la interpretación de los resultados de las pruebas estándar de laboratorio de tiroides. Muchos de estos medicamentos son preparaciones de uso común, que van desde suplementos de venta libre hasta terapias médicas avanzadas, e incluyen agentes antiarrítmicos, agentes antineoplásicos y glucocorticoides. Las consecuencias no deseadas de la terapia farmacológica sobre la tiroides varían en importancia desde los efectos de laboratorio hasta la disfunción tiroidea grave. Esta revisión proporciona un enfoque sistemático para la disfunción tiroidea inducida por fármacos, con énfasis en las interacciones clínicamente relevantes y en los artefactos de los ensayos de laboratorio.

Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Suplementos de vitamina D y prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jan-03 [citado 2021 Feb 17]; 380(1): 33-44. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809944>

RESÚMEN:

Antecedentes No está claro si la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de cáncer o enfermedad cardiovascular, y los datos de los ensayos aleatorizados son limitados. **Métodos** Realizamos un ensayo nacional, aleatorizado, controlado con placebo, con un diseño factorial de dos por dos, de vitamina D3 (colecalfierol) a una dosis de 2000 UI por día y ácidos grasos marinos n-3 (también llamados omega-3) en una dosis de 1 g por día para la prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares entre hombres de 50 años o más y mujeres de 55 años o más en los Estados Unidos. Los puntos finales primarios fueron el cáncer invasivo de cualquier tipo y los eventos cardiovasculares importantes (una combinación de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares). Los puntos finales secundarios incluyeron cánceres específicos del sitio, muerte por cáncer y eventos cardiovasculares adicionales. Este artículo informa los resultados de la comparación de vitamina D con placebo. **Resultados** Un total de 25.871 participantes, incluidos 5106 participantes negros, se sometieron a la aleatorización. La suplementación con vitamina D no se asoció con un menor riesgo de ninguno de los puntos finales primarios. Durante una mediana de seguimiento de 5,3 años, se diagnosticó cáncer en 1617 participantes (793 en el grupo de vitamina D y 824 en el grupo de placebo; índice de riesgo, 0,96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,88 a 1,06; $p = 0,47$). Un evento cardiovascular importante ocurrió en 805 participantes (396 en el grupo de vitamina D y 409 en el grupo de placebo; razón de riesgo, 0,97; IC del 95%, 0,85 a 1,12; $P = 0,69$). En los análisis de los puntos finales secundarios, las razones de

riesgo fueron las siguientes: para muerte por cáncer (341 muertes), 0,83 (IC del 95%, 0,67 a 1,02); para el cáncer de mama, 1,02 (IC del 95%, 0,79 a 1,31); para el cáncer de próstata, 0,88 (IC del 95%, 0,72 a 1,07); para el cáncer colorrectal, 1,09 (IC del 95%, 0,73 a 1,62); para el criterio de valoración combinado ampliado de eventos cardiovasculares mayores más revascularización coronaria, 0,96 (IC del 95%, 0,86 a 1,08); para infarto de miocardio, 0,96 (IC del 95%, 0,78 a 1,19); para accidente cerebrovascular, 0,95 (IC del 95%, 0,76 a 1,20); y para la muerte por causas cardiovasculares, 1,11 (IC del 95%, 0,88 a 1,40). En el análisis de muerte por cualquier causa (978 muertes), la razón de riesgo fue 0,99 (IC del 95%, 0,87 a 1,12). No se identificaron riesgos excesivos de hipercalcemia u otros eventos adversos. Conclusiones La suplementación con vitamina D no resultó en una menor incidencia de cáncer invasivo o eventos cardiovasculares que el placebo.

Welch HG, Kramer BS, Black WC. Firmas epidemiológicas en el cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct-03 [citado 2021 Feb 17]; 381(14):. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1905447>

RESÚMEN:

Durante más de un siglo, Estados Unidos ha dedicado un esfuerzo considerable a medir la carga de cáncer en la población. El esfuerzo comenzó con la medición de la mortalidad específica por enfermedad. La compilación de estadísticas de mortalidad anual comenzó en 1900 y la cobertura a nivel nacional se logró en 1933.¹ La medición de la incidencia fue comprensiblemente más desafiante, porque es más fácil recopilar información sobre muerte que sobre el diagnóstico. El estado de Connecticut inició un registro de cáncer basado en la población en 1935,² y el Instituto Nacional del Cáncer estableció un registro nacional de cáncer en 1973: el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER).

Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Fosfatidilinositol 3-quinasa, trastornos del crecimiento y cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2018 Nov-22 [citado 2021 Feb 17]; 379(21): 2052-62. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1704560>

RESÚMEN:

El descubrimiento de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) cambió la forma en que vemos y entendemos la señalización del factor de crecimiento. Desde el principio, quedó claro que PI3K juega un papel importante en muchos estados de enfermedad. Sin embargo, su descubrimiento como oncogén en una época en la que la biología del cáncer estaba saliendo a la luz ha cimentado su asociación con el cáncer. En condiciones normales, PI3K desempeña un papel integral en la traducción de las señales de crecimiento extracelular en acciones intracelulares que facilitan el crecimiento al acoplar la biosíntesis de

macromoléculas con el inicio de la progresión del ciclo celular. Las células cancerosas explotan la posición central de PI3K como un nodo regulador al desarrollar estrategias para mejorar la actividad de PI3K en el nivel celular independiente de la regulación sistémica. En este sentido, la celda "piensa" se le dice que crezca, cuando en realidad no hay señales de crecimiento. Esta desconexión viola un principio esencial de los organismos multicelulares y da como resultado el crecimiento celular descontrolado que define el cáncer.

Fagin JA, Wells SA. Perspectivas biológicas y clínicas del cáncer de tiroides. N Engl J Med [Internet]. 2016 Sep-15 [citado 2021 Feb 17]; 375(11): 1054-67. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1501993>

RESÚMEN:

Los avances en la comprensión de las características genéticas y biológicas del cáncer de tiroides, junto con el desarrollo de nuevas terapias moleculares dirigidas, han llevado a un mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes con este cáncer. En esta revisión, nos centramos en el efecto de estos descubrimientos en todos los tipos de cáncer de tiroides y, en particular, en cómo están transformando la atención clínica. Espectro de cánceres de tiroides. La transformación de las células foliculares tiroideas derivadas de la endodérmica o de las células tiroideas C derivadas de la cresta neural conduce a distintos tipos de cáncer (fig. 1). Las células foliculares dan lugar a dos formas principales de cáncer de tiroides diferenciado: carcinoma papilar de tiroides y carcinoma folicular de tiroides. Los carcinomas de tiroides anaplásicos y pobremente diferenciados son tumores comparativamente raros que también surgen de las células foliculares y están asociados con una enfermedad agresiva. El carcinoma medular de tiroides es el tumor canónico de células C y tiene características biológicas distintas.

Burman KD, Wartofsky L. Nódulos tiroideos. N Engl J Med [Internet]. 2015 Dec-10 [citado 2021 Feb 17]; 373(24): 2347-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028927/>

RESÚMEN:

Una mujer de 40 años se presenta con un nódulo tiroideo de 2,0 cm por 2,0 cm a la palpación. El nódulo, ubicado en el lado derecho de la glándula, se encontró en un examen físico de rutina. No tiene antecedentes de exposición a la radiación en la infancia ni antecedentes familiares de anomalías de la tiroides. No informa síntomas de nerviosismo, pérdida de peso, palpitaciones, fatiga o molestias en el cuello. La ecografía

confirma un nódulo tiroideo de 2,0 cm por 2,0 cm por 2,5 cm (volumen, 5,23 cm³), en el lado derecho de la glándula que no tener características ecográficas asociadas con un mayor riesgo de cáncer; no hay adenopatía cervical. ¿Cómo se debe manejar su caso?

Kumar Gara S, Jia L, Merino MJ, Agarwal SK, Zhang L, Cam M, et al. Mutación de la línea germinal HBP2 que causa cáncer de tiroides no medular familiar. N Engl J Med [Internet]. 2015 Jul-30 [citado 2021 Feb 17]; 373(5): 448-55. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1502449>

RESÚMEN:

El cáncer de tiroides no medular familiar representa del 3 al 9% de todos los casos de tiroides cáncer, pero se desconocen los genes de susceptibilidad. Aquí, reportamos una línea germinal variante de HBP2 en siete miembros afectados de una familia con cáncer de tiroides no medular familiar y en el 4,7% de 423 pacientes con cáncer de tiroides. Esta variante se asoció con un aumento de la expresión de la proteína HBP2 en muestras tumorales de miembros de la familia afectados, en comparación con el tejido tiroideo adyacente normal y muestras de cánceres esporádicos. Los estudios funcionales mostraron que HBP2 tiene un efecto supresor de tumores, mientras que la variante G534E produce pérdida de función.

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo en el cáncer de tiroides resistente al yodo radiactivo. N Engl J Med [Internet]. 2015 Feb-12 [citado 2021 Feb 17]; 372(7): 621-30. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1406470>

RESÚMEN:

Antecedentes El lenvatinib, un inhibidor oral de los receptores 1, 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular, los receptores 1 a 4 del factor de crecimiento de fibroblastos, el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas, RET y KIT, mostró actividad clínica en un estudio de fase 2 en el que participaron pacientes con cáncer de tiroides diferenciado que era refractario al yodo radiactivo (yodo-131). **Métodos** En nuestro estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico en el que participaron pacientes con cáncer de tiroides progresivo que era refractario al yodo-131, asignamos al azar a 261 pacientes a recibir lenvatinib (a una dosis diaria de 24 mg por día en ciclos de 28 días) y 131 pacientes para recibir placebo. En el momento de la progresión de la enfermedad, los pacientes del grupo placebo grupo podría recibir lenvatinib de etiqueta abierta. El criterio de valoración principal no tuvo progresión supervivencia. Los puntos finales secundarios incluyeron la tasa de respuesta, la supervivencia general y la

seguridad. **Resultados** La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18,3 meses en el grupo de lenvatinib y de 3,6 meses en el grupo de placebo (índice de riesgo de progresión o muerte, 0,21; intervalo de confianza del 99%, 0,14 a 0,31; $P < 0,001$). Un beneficio de supervivencia libre de progresión asociado con lenvatinib en todos los subgrupos preespecificados. La tasa de respuesta fue 64,8% en el grupo de lenvatinib (4 respuestas completas y 165 respuestas parciales) y 1,5% en el grupo de placebo ($P < 0,001$). La mediana de supervivencia global no se alcanzó en cualquier grupo. Efectos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado, que ocurrieron en más del 40% de los pacientes en el grupo de lenvatinib, eran hipertensión (en el 67,8% de los pacientes), diarrea (en el 59,4%), fatiga o astenia (en el 59,0%), disminución del apetito (en 50,2%), disminución de peso (en 46,4%) y náuseas (en 41,0%). Interrupciones del fármaco del estudio debido a los efectos adversos ocurridos en 37 pacientes que recibieron lenvatinib (14,2%) y 3 pacientes que recibieron placebo (2,3%). En el grupo de lenvatinib, 6 de 20. Se consideró que las muertes ocurridas durante el período de tratamiento estaban relacionadas con las drogas. **Conclusiones** El lenvatinib, en comparación con el placebo, se asoció con mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta entre los pacientes con cáncer de tiroides refractario al yodo 131. Los pacientes que recibieron lenvatinib tuvieron más efectos adversos.

Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, Dorfman DM, Raut CP, Yassa L, et al. Inactivación de la hormona tiroidea en los tumores del estroma gastrointestinal. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr-03 [citado 2021 Feb 17]; 370(14): 1327-34. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1308893>

RESÚMEN:

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son resistentes a la quimioterapia tradicional pero responden a los inhibidores de la tirosina quinasa imatinib y sunitinib. El uso de estos agentes ha mejorado el resultado para los pacientes, pero se asocia con efectos adversos, incluido el hipotiroidismo. Múltiples mecanismos de este efecto han se ha propuesto, incluida la disminución de la organificación del yodo y la capilaridad glandular regresión. Aquí informamos el hallazgo de hipotiroidismo de consumo causado por sobreexpresión marcada de la enzima que inactiva la hormona tiroidea tipo 3 yodotironina desyodasa (D3) dentro del tumor. Los pacientes afectados justifican un aumento monitoreo y puede requerir un suplemento de hormona tiroidea supernormal.

Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Amin Mansour A, Taylor Weiner A, Rosenberg M, et al. Respuesta y resistencia adquirida al everolimus en el cáncer de tiroides anaplásico. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Oct-09 [citado 2021 Feb 17]; 371(15): 1426-33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1403352>

RESÚMEN:

Everolimus, un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), es eficaz en el tratamiento de tumores que presentan alteraciones en la vía de mTOR. Mecanismos de la resistencia a everolimus permanece indefinida. Resistencia desarrollada en un paciente con carcinoma anaplásico de tiroides metastásico después de una extraordinaria respuesta de 18 meses. La secuenciación del exoma completo de tumores pretratamiento y farmacorresistentes reveló una mutación sin sentido en TSC2, un regulador negativo de mTOR, lo que sugiere un mecanismo para una sensibilidad exquisita al everolimus. El tumor resistente también albergaba una mutación en MTOR que confiere resistencia a la inhibición alostérica de mTOR. La mutación permanece sensible a los inhibidores de la quinasa mTOR.

Ho AL , Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib mejorado Yodo radiactivo. Captación en Cáncer de Tiroides Avanzado. N Engl J Med [Internet]. 2013 Feb-14 [citado 2021 Feb 17]; 368(7): 623-32. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1209288>

RESÚMEN:

Antecedentes Los cánceres de tiroides metastásicos que son refractarios al yodo radiactivo (yodo 131) están asociados con un pronóstico deficiente en ratones modelos de cáncer de tiroides selectivo proteína quinasa activada mitogénica (MAPK) antagonistas de la ruta aumenta la expresión del simportador de yoduro de sodio y absorción de yodo. Sus efectos en los humanos son desconocidos. **Métodos** que realizamos un estudio para determinar si la quinasa MAPK (MEK) 1 y MEK 2 inhibidor seumetinib (AZD6244, ARRY-142886) podría refractariedad a radiodo en pacientes con cáncer de tiroides metastásico después de estimulación con tirotropinalfa, dosimetría con yodo 124 tomografía por emisión de positrones (PET) se realizó antes y 4 semanas después del tratamiento con seumetinib (75 mg dos veces al día) .Si el segundo estudio de yodo 124 PET indicaba que una dosis de yodo 131 de 2000 cGy o más podría ser entregada. Para la lesión metastásica o lesiones, se administró yodo radio-terapéutico mientras el paciente recibía el umetinib.

Resultados de 24 pacientes seleccionados para el estudio, 20 podrían ser evaluados.

61 años (rango, 44 a 77), y 11 pacientes eran hombres. Nueve pacientes tienen tumor con mutaciones-BRAF, y 5 pacientes tienen tumor con mutaciones de NRAS.-Sel-u-me-ti-nib aumentó-la-captación-de- yodo-124-en-12-de-20-pacientes-(4- de-9-pacientes- con-mutaciones de BRAF-y-5-de-5-pacientes-con-mutaciones de NRAS-) .-Ocho-de-los-12-pacientes alcanzaron-el- umbral de dosimetría-para- la terapia con yodo, -incluyendo-todos-5 -pacientes con-mutaciones de NRAS.-de-los-8-pacientes-tratados-con-yodo-radio, -5-habían-confirmado-respuestas-parciales- y-3- tenían-enfermedad-estable; -todos- los- pacientes- tenían-disminuciones- Niveles de tiroglobulina en suero (reducción media, 89%). Efectos no

tóxicos de grado 3 o mayor atribuible por los investigadores a sí mismo. -ti-nib- fueron-observados .-Un paciente- recibió- un diagnóstico- de-síndrome-mielodisplásico-más de 51 semanas después del tratamiento con radioyodo, con progresión a leucemia aguda. **Conclusiones** Algunas-me-ti-nib-produce-clínicamente-significativos- incrementos- en-captación de yodo y retención en un subgrupo de pacientes con cáncer de tiroides que es refractario a -radio; -la-eficacia- puede- ser- mayor-en-pacientes-con- enfermedad-mutante-RAS.

Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Diagnóstico preoperatorio de nódulos tiroideos benignos con citología indeterminada. N Engl J Med [Internet]. 2012 Aug-23 [citado 2021 Feb 17]; 367(8): 705-15. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1203208>

RESÚMEN:

Antecedentes Aproximadamente del 15 al 30% de los nódulos tiroideos evaluados mediante aspiración con aguja fina no son claramente benignos o malignos. Los pacientes con nódulos citológicamente indeterminados a menudo se derivan para cirugía diagnóstica, aunque la mayoría de estos nódulos resultan ser benignos. Una nueva prueba de diagnóstico que mide la expresión de 167 genes se ha mostrado prometedora para mejorar la evaluación de riesgos preoperatoria. **Métodos** Realizamos un estudio de validación multicéntrico prospectivo de 19 meses que incluyó 49 sitios clínicos, 3789 pacientes y 4812 aspirados con aguja fina de nódulos tiroideos de 1 cm o más que requirieron evaluación. Obtuvimos 577 aspirados citológicamente indeterminados, 413 de los cuales tenían especímenes histopatológicos correspondientes de extirpados lesiones. Los resultados de una revisión histopatológica central ciega sirvieron como referencia estándar. Una vez cumplidos los criterios de inclusión, se utilizó un clasificador de expresión génica para probar 265 nódulos indeterminados en este análisis, y se evaluó su desempeño. **Resultados** De los 265 nódulos indeterminados, 85 eran malignos. El clasificador de expresión génica identificó correctamente 78 de los 85 nódulos como sospechosos (sensibilidad del 92%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 84 a 97), con una especificidad del 52% (IC del 95%, 44 a 59). Los valores predictivos negativos para "atipia (o lesión folicular) de clínica indeterminada importancia ", " neoplasia folicular o lesión sospechosa de neoplasia folicular ", o Los "hallazgos citológicos sospechosos" fueron 95%, 94% y 85%, respectivamente. Análisis de 7 aspirados con resultados falsos negativos revelaron que 6 tenían escasez de células foliculares tiroideas, lo que sugiere una muestra insuficiente del nódulo. **Conclusiones** Estos datos sugieren la consideración de un enfoque más conservador para la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos que son citológicamente indeterminados en la aspiración con aguja fina y benignos según los resultados del clasificador de expresión génica.

Alexander EK, Reed Larsen P. Yodo radiactivo para el cáncer de tiroides: ¿es menos más? N Engl J Med [Internet]. 2012 May-03 [citado 2021Feb 17]; 366(18):. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Radioiodine-for-thyroid-cancer--is-less-more-Alexander-Larsen/4ba503efa0e0b6ce86c8269ef8a434fca9403c8f?p2df>

RESÚMEN:

En este número de la Revista, Schlumberger et al.¹ y Mallick et al.² describen la administración de yodo radiactivo (yodo-131) después de una tiroidectomía total en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo. El tratamiento posquirúrgico ha desempeñado durante mucho tiempo un papel importante en el manejo de este cáncer cada vez más común.² En los Estados Unidos, la incidencia casi se triplicó (de 2.7 a 7.7 casos por 100,000) desde 1973 hasta 2002.³ Se han reportado aumentos similares en Europa.⁴ Tales los aumentos parecen ser el resultado en gran parte de una detección radiológica más frecuente y la aspiración posterior con aguja fina de pequeños nódulos tiroideos, lo que lleva al diagnóstico de cáncer de tiroides de bajo riesgo.

Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablación con yodo radiactivo en dosis bajas y tirotropina alfa en el cáncer de tiroides. N Engl J Med [Internet]. 2012 May-03 [citado 2021 Feb 17]; 366(18): 1674-85. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109589>

RESÚMEN:

Antecedentes Se desconoce si el yodo radiactivo en dosis bajas (1,1 GBq [30 mCi]) es tan eficaz como el yodo radiactivo en dosis altas (3,7 GBq [100 mCi]) para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado o si los efectos del yodo radiactivo (especialmente en una dosis baja) están influenciados por el uso de tirotropina humana recombinante (tirotropina alfa) o abstinencia de la hormona tiroidea. **Métodos** En 29 centros del Reino Unido, realizamos un ensayo aleatorio de no inferioridad comparando yodo radiactivo en dosis bajas y altas, cada uno en combinación con tirotropina alfa o con abstinencia de la hormona tiroidea antes de la ablación. Los pacientes (rango de edad, 16 a 80 años) tenían estadio tumoral T1 a T3, con posible diseminación a los ganglios linfáticos cercanos pero sin metástasis. Los puntos finales fueron la tasa de éxito de la ablación a los 6 a 9 meses, los eventos adversos, la calidad de vida y la duración de la estancia hospitalaria. **Resultados** Un total de 438 pacientes fueron aleatorizados; se pudieron analizar los datos de 421. Las tasas de éxito de la ablación fueron 85,0% en el grupo que recibió yodo radiactivo en dosis bajas versus 88,9% en el grupo que recibió la dosis alta y 87,1% en el grupo de tirotropina alfa versus 86,7% en el grupo sometido a abstinencia de la hormona tiroidea. Todos los intervalos de confianza del 95% para las diferencias estaban dentro de ± 10 puntos porcentuales, lo que indica no inferioridad.

Se encontraron resultados similares para yodo radioactivo en dosis bajas más tirotropina alfa (84,3%) versus dosis alta de yodo radiactivo más abstinencia de la hormona tiroidea (87,6%) o yodo radiactivo de dosis alta más tirotropina alfa (90,2%). Más pacientes en el grupo de dosis alta que en el El grupo de dosis baja fue hospitalizado durante al menos 3 días (36,3% frente a 13,0%, $P < 0,001$). La las proporciones de pacientes con eventos adversos fueron del 21% en el grupo de dosis baja frente al 33% en el grupo de dosis alta ($P = 0,007$) y el 23% en el grupo de tirotropina alfa frente al 30% en el grupo sometido a abstinencia de la hormona tiroidea ($P = 0,11$). **Conclusiones** El yodo radioactivo en dosis bajas más tirotropina alfa fue tan eficaz como el yodo radioactivo en dosis altas, con una tasa más baja de eventos adversos.

Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Estrategias de ablación con yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May-03 [citado 2021 Feb 17]; 36(18): 1663-73. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1108586>

RESÚMEN:

Antecedentes No está claro si la administración de yodo radiactivo proporciona algún beneficio a los pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo después de una resección quirúrgica completa. La administración de la menor cantidad posible de yodo radiactivo mejoraría la atención. **Métodos** En nuestro ensayo aleatorizado de fase 3, comparamos dos métodos de estimulación con tirotropina (abstinencia de la hormona tiroidea y uso de tirotropina humana recombinante) y dos dosis de yodo radiactivo (^{131}I) (es decir, actividades administradas) (1,1 GBq y 3,7 GBq) en una dosis de 2 -by-2 diseño. Los criterios de inclusión fueron una edad de 18 años o más; tiroidectomía total para carcinoma diferenciado de tiroides; estadio tumor-ganglio-metástasis (TNM), determinado en el examen patológico (p) de una pieza quirúrgica, de pT1 (con diámetro tumoral ≤ 1 cm) y N1 o Nx, pT1 (con diámetro tumoral > 1 a 2 cm) y cualquier estadio N, o pT2N0; ausencia de metástasis a distancia; y sin contaminación por yodo. Ablación de tiroides se evaluó 8 meses después de la administración de yodo radiactivo mediante ecografía de cuello y medición de tiroglobulina estimulada por tirotropina humana recombinante. Las comparaciones se basaron en un marco de equivalencia. **Resultados** Se inscribieron 752 pacientes entre 2007 y 2010; El 92% tenía cáncer papilar. No hubo eventos adversos graves inesperados. En los 684 pacientes con datos que pudieron evaluarse, la ecografía del cuello fue normal en 652 (95%) y el nivel de tiroglobulina estimulada fue de 1,0 ng por mililitro o menos en 621 de los 652 pacientes (95%) sin anticuerpos de tiroglobulina detectables. . La ablación tiroidea fue completa en 631 de los 684 pacientes (92%). La tasa de ablación fue equivalente entre las dosis de ^{131}I y entre los métodos de estimulación con tirotropina. **Conclusiones** El uso de tirotropina humana recombinante y ablación posoperatoria con yodo radiactivo en dosis bajas (1,1 GBq) puede ser suficiente para el tratamiento del cáncer de tiroides de bajo riesgo.

Recurso de Información utilizado....

