Respuesta al lenvatinib en una paciente pediátrica con insuficiencia respiratoria secundaria a carcinoma papilar de tiroides

Response to lenvatinib in a pediatric patient with respiratory failure associated with papillary thyroid carcinoma

Dra. Noelia Dujovne^a, Dra. María B. Lucero^b, Dra. Natalia Gazek^a, Dr. Fabián Pitoia^c, Dra. Laura Felipe^d, Dr. Víctor Ayarzal^e, Dra. Jessica López Martí^f, Dra. Marta Ciaccio^a y Dra. Viviana Herzovich^a

RESUMEN

El cáncer papilar de tiroides es el tumor tiroideo más común en la infancia. En estadios avanzados, puede presentarse con cuadro de insuficiencia respiratoria. El tratamiento de elección es la tiroidectomía total y yodo radiactivo. En tumores irresecables, se debería considerar terapia con inhibidores multikinasa.

Niña de 10 años de edad derivada por insuficiencia respiratoria progresiva. Se realizó el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides con metástasis pulmonares. Por presentar un tumor irresecable no pasible de cirugía, se indicó el uso compasivo de lenvatinib, que mostró una rápida y favorable respuesta clínica con resolución de la insuficiencia respiratoria al noveno día del tratamiento.

El diagnóstico temprano de cáncer papilar de tiroides previene la grave morbilidad respiratoria ocasionada por diagnósticos tardíos. Podría considerarse el uso de lenvatinib como alternativa previa a las terapias de primera línea (cirugía e yodo radiactivo) en casos de enfermedad con gran compromiso local y a distancia.

Palabras clave: cáncer papilar tiroideo, pediatría, metástasis pulmonares, lenvatinib, inhibidores multikinasa.

ABSTRACT

Papillary thyroid cancer is the most common thyroid tumor in childhood. In advanced stages, it can present with respiratory failure. The treatment of choice is total thyroidectomy and radioactive iodine. In cases of unresectable tumors, therapy with multikinase inhibitors should be considered.

A 10-year-old girl was referred for progressive respiratory failure. A diagnosis of papillary thyroid cancer with pulmonary metastases was made. Due to the presence of an unresectable tumor not subject to surgery, the compassionate use of lenvatinib was indicated, showing a rapid and favorable clinical response with resolution of respiratory failure on the ninth day.

Early diagnosis of papillary thyroid cancer prevents severe respiratory morbidity caused by late diagnoses. The use of lenvatinib should be considered as a previous step towards first-line therapies (surgery and radioactive iodine) in cases with great local and distant involvement.

Key words: papillary thyroid cancer, pediatrics, lung metastases, lenvatinib, multikinase inhibitors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e70>

Cómo citar: Dujovne N, Lucero MB, Gazek N, Pitoia F, et al. Respuesta al lenvatinib en una paciente pediátrica con insuficiencia respiratoria secundaria a carcinoma papilar de tiroides. Arch Argent Pediatr 2021; 119(1):e70-e74.

- Servicio de Endocrinología, Hospital J. P. Garrahan.
- Servicio de Neumonología, Hospital J. P. Garrahan.
- División de Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.
- Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital J. P. Garrahan.
- Servicio de Cirugía, Hospital J. P. Garrahan.
- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital J. P. Garrahan.

Correspondencia:

Dra. Noelia Dujovne: noedujovne@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2020

Aceptado: 24-9-2020

INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tumor endócrino más frecuente en la población infantojuvenil. Representa el 1,8 % de todos los cánceres en este grupo etario. Aumenta su incidencia a partir de los 15 años.¹ La presentación es más agresiva en los niños que en los adultos, con mayor invasión ganglionar local y metástasis pulmonares al momento del diagnóstico.²

La forma de presentación más frecuente es el nódulo tiroideo. Sin embargo, en casos avanzados y de larga evolución, el paciente puede presentar dificultad respiratoria por el compromiso de la vía aérea superior debido a una gran masa cervical o por el compromiso del parénquima pulmonar secundario a metástasis a distancia.

El tratamiento de elección es la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, con posterior dosis ablativa de yodo radiactivo (*radioactive iodine*; RAI, por sus siglas en inglés). Existen situaciones excepcionales, como los casos de tumores irresecables, debido a la gran infiltración

local, en las que este enfoque terapéutico no siempre es posible de realizar.^{3,4}

Estos casos críticos podrían beneficiarse con inhibidores multikinasa (*multikinase inhibitors*; *MKI*, por sus siglas en inglés) como tratamiento neoadyuvante para lograr la disminución de la masa tumoral y, de esta manera, posibilitar el tratamiento estándar.⁵ Lenvatinib es un *MKI* que inhibe diferentes tirosina cinasas en las células tumorales.^{6,7}

Hasta la fecha, solo se han reportado, en la bibliografía internacional, tres casos en pacientes pediátricos con CPT que recibieron tratamiento con lenvatinib.⁸ El objetivo de esta presentación es describir el compromiso respiratorio secundario a CPT y reportar la rápida y favorable respuesta clínica con resolución de la insuficiencia respiratoria bajo el tratamiento con lenvatinib.

Reporte de un caso

Paciente de diez años de edad, de sexo femenino, derivada por dificultad respiratoria progresiva e hipoxemia de 10 meses de

evolución, con requerimiento de oxígeno por cánula nasal de 3 litros por minuto. Se trató, en su ciudad de origen, con tuberculostáticos por presentar una radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral y epidemiología positiva. Ante la falta de respuesta al tratamiento instaurado, se realizó la derivación a un hospital de mayor complejidad.

Al ingresar en nuestro Centro, se constató una gran masa cervical, dura y pétrea, con adenopatías fijas y no dolorosas, taquipnea, tiraje generalizado, estridor intermitente y disfonía. La espirometría evidenció incapacidad ventilatoria restrictiva grave. No pudo evaluarse la capacidad de difusión de monóxido de carbono ni el test de marcha por presentar intolerancia a las maniobras.

Se realizó una ecografía cervical con doppler, en la que se observaron ambos lóbulos tiroideos con ecoestructura heterogénea, microcalcificaciones y vascularización atípica con ganglios cervicales con ecoestructura similar al tejido tiroideo afectado (*Figuras 1 A, B y C*).

FIGURAS 1. *A, B*. Ultrasonido del cuello con Doppler color: cortes transversales y longitudinales de ambos lóbulos tiroideos con ecoestructura heterogénea, microcalcificaciones y vascularización atípica, *C*. Ultrasonido del cuello: ganglios cervicales con ecoestructura similar al tejido tiroideo afectado

En la tomografía computarizada del cuello y del tórax, se observó una gran masa tiroidea adherida a los tejidos profundos con múltiples microcalcificaciones y adenopatías cervicales. En ambos campos pulmonares, se evidenciaron múltiples imágenes micronodulillares bilaterales y engrosamientos septales (*Figura 2. A*).

Ante la sospecha diagnóstica de carcinoma tiroideo con metástasis pulmonares, se planteó la tiroidectomía total junto con el vaciamiento ganglionar. Debido a la extensa infiltración local, la cirugía se limitó a una biopsia de tiroides, ya que la lesión era irresecable. El examen patológico confirmó la presencia de CPT, variante esclerosante difusa. Posteriormente, se analizaron las siguientes mutaciones en el tejido tumoral: kBRAF, V600 E, ETV 6-NTRK 3, RET-PTC 1 y RET-PTC 3, y solo se encontró una reorganización de RET-PTC 3.

Después de la cirugía, la paciente requirió

asistencia respiratoria mecánica con intentos fallidos de extubación, por lo que, al octavo día de la cirugía, se decidió indicar el uso compasivo de lenvatinib con el consentimiento previo del Comité de Drogas de nuestro Hospital y de ambos padres para intentar disminuir el tamaño tumoral. La dosis inicial de lenvatinib fue de 14 mg diarios ($14 \text{ mg/m}^2/\text{día}$). Al tercer día de haberse iniciado el tratamiento, se evidenció una mejoría clínica significativa, por lo que fue extubada. En el noveno día del inicio de lenvatinib, la paciente fue dada de alta del Hospital con 10 mg diarios en suficiencia respiratoria.

Dos meses después del inicio del tratamiento, continuó con una significativa mejoría clínica y también se evidenció la mejoría de los parámetros funcionales respiratorios (*Tabla 1*). Los estudios por imágenes realizados a los 12 meses de haberse iniciado el tratamiento con lenvatinib demostraron que tanto la masa tiroidea como

FIGURAS 2. **A.** Tomografía computada de tórax sin contraste endovenoso (cortes coronal y axial): presencia de múltiples micronodulillos y engrosamientos septales en ambos campos pulmonares. **B.** Tomografía computada de tórax sin contraste endovenoso (cortes coronal y axial): control a los 12 meses de tratamiento con lenvatinib. Se observan las imágenes micronodulillares estables en número. Sin progresión de enfermedad.

los nódulos pulmonares permanecieron estables sin evidencia de progresión (*Figura 2. B*). A los 15 meses de seguimiento, la niña continúa en tratamiento con lenvatinib, en suficiencia respiratoria y sin eventos adversos relacionados con la medicación.

DISCUSIÓN

El CPT es el cáncer de tiroides más común en los niños y en los adolescentes. Representa el 90 % de los tumores malignos tiroideos.¹ La forma de presentación más común en los niños es la de un nódulo tiroideo,² como una adenopatía cervical con o sin lesiones tiroideas palpables o como hallazgo incidental después de un estudio de imagen realizado por otra causa.² Ocasionalmente, el diagnóstico se realiza solo después del descubrimiento de metástasis a distancia.^{2,3}

A diferencia de los adultos, la población infantil con CPT presenta mayor compromiso local y metástasis a distancia al diagnóstico.² El 70 % de los niños con CPT presenta diseminación extracapsular tiroidea o hacia los ganglios linfáticos regionales, y entre el 10 % y el 28 % debutan con metástasis pulmonares.⁴

El compromiso respiratorio en los pacientes con CPT puede ser por obstrucción de las vías aéreas superiores debido a invasión local o por compromiso del parénquima pulmonar secundario a metástasis a distancia. Las metástasis pulmonares en el CPT pueden presentarse como micro- o macronódulos y, menos frecuentemente, con diseminación miliar.

El diagnóstico diferencial de la forma miliar debe realizarse, sobre todo, con la tuberculosis, entidad muy frecuente en nuestro medio. Otras causas menos habituales para tener en cuenta son las infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis), neumonitis por

hipersensibilidad, sarcoidosis y otras patologías oncológicas.⁹

El tratamiento de elección del CPT es siempre la tiroidectomía total con disección de ganglios linfáticos, seguido por el tratamiento con RAI, pero, en algunas situaciones, como la niña que aquí se describe, se debe pensar en alternativas terapéuticas.

Lenvatinib es un MKI que inhibe diferentes tirosina cinasas, como VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET y KIT en las células tumorales.⁶ En el estudio de fase 3 SELECT, lenvatinib mostró la mejoría de la supervivencia sin progresión (SSP) en comparación con el placebo en los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo (SSP mediana de 18,3 frente a 3,6 meses; $p < 0,001$).⁷ La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó este medicamento en febrero de 2015. En la Argentina, el lenvatinib fue aprobado para su uso en la población adulta en mayo de 2018 por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

En el estudio SELECT, el uso de lenvatinib mostró una reducción significativa y rápida de las lesiones tumorales, probablemente, debido a su alta afinidad por VEGF-R2, mientras que el sorafenib, otro MKI utilizado en el CPT, presenta una actividad más lenta pero relevante.^{10,11} Teniendo en cuenta estas diferencias en las actividades, lenvatinib, por lo general, está indicado si existe la necesidad de reducir con rapidez el volumen de lesiones metastásicas en un corto período, como una lesión vertebral que comprime la médula espinal.¹¹

Los eventos adversos relacionados con el lenvatinib referidos en la literatura son hipotiroidismo, hipertensión arterial, disfunción cardíaca y proteinuria.^{7,12} Mahajan y col.,

TABLA 1. Pruebas de la función pulmonar

	Espirometría*			DLCO*	Test de marcha de 6 minutos**	
	CVF (l)	VEF ₁ (l)	VEF ₁ /CVF (%)	(ml/min/mmHg)	(m)	SpO ₂ (%)
Basal	0,93 (43 %)	0,84 (44 %)	90	-	-	
2 meses	1,22 (55 %)	1,18 (61 %)	97	10,4 (69 %)	360	95-96
4 meses	1,19 (53 %)	1,08 (51 %)	91	10,07 (67 %)	390	98-99

* Resultados expresados como porcentajes (%) del valor predicho (Global Lung Function Initiative, GLI).

CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; m: metros recorridos; SpO₂: saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso.

** Test de marcha de 6 minutos (American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS).

reportaron el uso de lenvatinib en tres pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides que no fueron pasibles de tratamiento quirúrgico y/o fueron refractarios al RAI. Los tres niños se presentaron con insuficiencia respiratoria y, después del tratamiento con lenvatinib, no necesitaron oxígeno suplementario.⁸

El CPT es el tumor endócrino más frecuente en la población infantojuvenil. El diagnóstico temprano realizado por exámenes periódicos que incluya la palpación del cuello podría prevenir la grave morbilidad respiratoria (alta y baja) que esta patología ocasiona con diagnósticos tardíos. El diagnóstico diferencial de las metástasis pulmonares con diseminación miliar debe realizarse, fundamentalmente, con la tuberculosis, muy frecuente en nuestro medio.

En nuestra paciente, el tratamiento con lenvatinib mostró una mejoría clínica y funcional significativa, así como una estabilización de las lesiones evidenciada en estudios por imágenes. Por lo anteriormente descrito, podría considerarse el uso de lenvatinib como tratamiento en los pacientes pediátricos con CPT irresecables y grave compromiso metastásico en los que fuera imposible realizar el tratamiento tradicional y como una instancia previa a una terapéutica más específica y definitiva (cirugía + RAI) en este tipo de pacientes críticos. ■

REFERENCIAS

1. Bonachi Vergamini L, Frazier AL, Laurinavicius Abrantes F, Braga Ribeiro K, et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr*. 2014; 164(6):1481-5.
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015; 25(7):716-59.
3. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26(5):266-74.
4. Bauer A, Francis G. Molecular Aspects of Thyroid Cancer in Children. In: Wartofsky L, van Nostrand D (eds). *Thyroid Cancer*. Totowa: Humana Press; 2016. Págs.31-41.
5. Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016; 42:47-55.
6. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer*. 2008; 122(3):664-71.
7. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(7):621-30.
8. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla N, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018; 28(11):1450-4.
9. Webb R, Muller N, Naidich D. Multiple Nodules and Nodule Opacities. In *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. Págs.106-40.
10. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinasa inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics*. 2014; 8:129-39.
11. Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, Agate V, et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017; 29(5):316-24.
12. Lenvatinib. BC Cancer Drug Manual. August 2020. [Acceso: 24 de septiembre de 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenvatinib_monograph.pdf.