Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Martes, 29 Agosto 2023 16:03
Escrito por: Sofia
Visitas: 4606

Una vez diagnosticado este tipo de cáncer, la sobrevida disminuye a menos de un 10% a 10 años, por lo que debemos intentar achicar la brecha que hoy existe entre las recomendaciones internacionales de tratamiento y las limitaciones que existen de la región.

Management of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: the Latin American perspective

Manejo del cáncer diferenciado de tiroides yodo refractario: La perspectiva latinoamericana

Pitoia F y col. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2023

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar ¿Cómo es el abordaje de pacientes con cáncer de tiroides refractario al yodo en latinoamérica?

Puntos de interés: Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario al yodo representan un muy bajo porcentaje de los mismos, con una sobrevida a 10 años menor al 10%. Esta revisión analiza la realidad de Latinoamérica en lo que respecta a su abordaje diagnóstico y terapéutico, lo cual representa un gran desafío en estos países por su realidad económica y social.

Resumen: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) yodo refractario es una situación poco frecuente y desafiante, que requiere un abordaje multidisciplinario para las estrategias terapéuticas. Usualmente, la definición de este tipo de tumor es una situación clara en centros especializados. Sin embargo, el momento correcto para el inicio de inhibidores multikinasa (IMK), el momento y disponibilidad del los test genómicos y la posibilidad de prescribir IMK e inhibidores selectivos de kinasa difiere a nivel mundial. Latinoamérica se refiere a los territorios del mundo que se extienden entre dos regiones: Norte américa (incluyendo América Central y el Caribe) y Sudamérica, abarcando el 8,5% de la población mundial. En este manuscrito, se revisa críticamente el abordaje estándar actual y recomendado para pacientes con CDT yodorefractario, enfatizando los desafíos planteados en Latinoamérica. Para lograr este objetivo, la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) convocó un panel de expertos de Brasil, Argentina, Chile y Colombia. El acceso a los IMK sigue siendo desafiante en los países de Latinoamérica. Esto es cierto no sólo para estos fármacos sino también para los inhibidores selectivos de tirosina kinasa, que además requieren de test genómicos, que no están ampliamente disponibles. Entonces, a medida que la medicina de precisión avance, las disparidades se van a hacer más evidentes y, a

Phoca PDF

pesar de los esfuerzos para mejorar la cobertura y los reembolsos, la medicina de precisión basada en estudios moleculares sigue siendo inaccesible para la mayoría de la población latinoamericana. Los esfuerzos tienen que estar destinados a aliviar las discrepancias entre las recomendaciones actuales sobre el cuidado de pacientes con CDT yodorefractario y la situación actual en Latinoamérica.

Comentario: En Latinoamérica, la incidencia de cáncer de tiroides varía entre países. Según datos del Global Cancer Observatory para 2020, la incidencia varío de 0,7 cada 100.000 personas en Haiti a 7,2 en Puerto Rico. Estas diferencias en las tasas no son comparables, por diferencias en las poblaciones, sistemas de salud y registros de cáncer. El CDT suele tener un excelente pronóstico, sin embargo, un 5–10% de los pacientes pueden tener un tumor de comportamiento agresivo por la presencia de metástasis locales o distancia. El radioyodo es uno de los principales tratamientos del CDT metastásico. Sin embargo, en algunos pacientes la captación de yodo está ausente o es muy escasa, siendo éste inefectivo, determinando la presencia del CDT yodorefractario. Esto ocurre por una falta de función del simporte Na/Yodo (NIS) o por un up-regulation de los receptores de tirosina kinasa. **La definición de CDT yodorefractario puede considerarse cuando hay: 1) falta de captación de yodo en todas las lesiones locales o a distancia en el rastreo luego de una dosis terapéutica 2) ausencia de captación del yodo en algunas pero no en todas las lesiones 3) progresión estructural a los 6–12 meses de administrado el yodo por criterios RECIST 1.1 4) luego de haber alcanzado la dosis máxima recomendada (usualmente 600 mCI) con persistencia estructural y 5) tumores localmente avanzados para los que la resección quirúrgica no es posible y no se les puede administrar yodo. Luego de detectar un CDT yodorefractario, la sobrevida disminuye a menos de un 10% a 10 años.** Por tanto, los tratamientos tanto sistémicos como dirigidos en estos pacientes, han modificado las alternativas terapéuticas en ellos en los últimos años. Como algunas de estas terapias son dirigidas hacia alguna alteración genética específica, el estudio genómico es mandatorio en estos casos. La decisión de realizar dicho test debería ser individualizada y realizada en un equipo multidisciplinario.

Evaluación de los pacientes con CDT yodorefractario: Debe ser realizada por un equipo multidisciplinario que incluya: endocrinólogos, oncólogos, cirujanos, patólogos, especialistas en medicina nuclear, radiólogos y oncólogos especialistas en radioterapia. Se debe realizar una evaluación inicial exhaustiva del paciente que determine la extensión de la enfermedad y su tasa de progresión. También se deben analizar las comorbilidades, los fármacos que el paciente toma y el compromiso de estructuras vitales. En cuanto al perfil molecular, la mayoría de las alteraciones genéticas del CDT han sido identificadas. En el 75% de los casos corresponden a

Phoca PDF

mutaciones puntuales (BRAF, N-, H-, K-RAS, EIF1AX, TERT y PIK3CA), seguidas de fusiones de genes (RET/PTC, PPARÎ³/PAX8, NTRK1/3 y ALK) que se dan en el 15% y, finalmente, alteraciones del número de copias. **Estas mutaciones son mutuamente excluyentes.** La mayoría de las mutaciones se dan sobre la vía de la MAPKinasa y la PI3Kinasa. **Los test genómicos pueden realizarse sobre tejido fijado en parafina, muestras congeladas o sobre muestras de citología, e idealmente, deberían ser realizados sobre la muestra más reciente del paciente.** En el CDT papilar clásico y de células altas la mutación más frecuente es la de BRAF V600 E. Las mutaciones del RAS, sobre todo N-RAS, se ven en el 15% de los pacientes con estos tumores. Las fusiones no suelen ser tan frecuentes y, en su mayoría, son las del RET. En el CDT folicular (y en la CDT papilar variante folicular) la mutación más frecuente es N-RAS. En un tercio de estos casos, se encuentra la fusión PAX8/PPARG. A medida que estos tumores se desdiferencian, se agregan nuevas mutaciones como TERT, P53 y PIK3C. También se incrementa en estos casos la prevalencia de fusiones de NTRK y RET/PTC. **El interrogatorio genómico en pacientes con CDT yodorefractario debe considerarse cuando el paciente tiene un adecuado estado de salud, se planifica tratamiento sistémico, se ha fallado a una primera línea de IMK y existe acceso a tratamientos dirigidos. Los test genómicos deben plantearse en diferentes momentos de la evolución de estos pacientes, tanto al diagnóstico de la yodorefractariedad, como cuando haya evidencia de progresión estructural por criterios RECIST 1.1 o, luego de la progresión con una o dos líneas de tratamiento con IMK. En Latinoamérica, la accesibilidad a los fármacos dirigidos es el factor limitante. En un escenario de vida real, sería más práctico comenzar por analizar BRAF V600 E, considerando que las mutaciones son mutuamente excluyentes.** En cuanto a los métodos de imágenes, depende cuál sea el sitio metastásico, la imagen preferida puede variar, desde una ecografía, pasando por TC, RNM o PET-TC, estando este último no disponible en todos los centros latinoamericanos. La frecuencia y el tipo de imagen van a depender del tamaño y localización de la lesión, su tasa de progresión, el nivel de tiroglobulina y la disponibilidad. **Dependiendo del patrón de crecimiento tumoral, los pacientes pueden ser divididos en 3 grupos: enfermedad metastásica estable de bajo volumen, enfermedad metastásica estable de alto volumen y enfermedad progresiva. En los primeros dos grupos es fundamental evitar las imágenes innecesarias.** Otro punto a considerar es si, a través de la imagen obtenida, se puede modificar la conducta terapéutica en ese paciente. Las lesiones grandes localizadas cerca de la vía aerodigestiva, vasos sanguíneos grandes o la pleura tienen que ser intervenidas para evitar complicaciones. En estos casos, pueden requerirse imágenes de forma más frecuente, aún si la enfermedad está estable. Respecto a la PET-TC se ha visto que aquellas lesiones con avidez por el FDG suelen tener poca captación del radioyodo. Esto se denomina fenómeno de “flip-flop”. Dado que no está ampliamente

Phoca PDF

disponible en Latinoamérica, puede ser reemplazado por una pan tomografía, con y sin centellograma óseo.

Tratamiento de pacientes con CDT yodorefractario: *Observación y control y tratamiento local:* A pesar de ser yodorefractarios, muchos pacientes van a permanecer con enfermedad estable varios años. Tumores de 1–2 cm con baja carga pueden ser observados, al igual que aquellos de lenta progresión, salvo que sean cercanos a estructurales vitales. Antes que considerar el tratamiento sistémico, se debe intentar realizar tratamiento local. Cuando es posible, la cirugía sigue siendo la opción terapéutica de elección. Se puede realizar también tratamiento neoadyuvante con IMK en aquellos pacientes con tumores localmente avanzados irresecables. Otra opción consiste en el uso de radioterapia externa, utilizada sola o en combinación con cirugía o tratamiento sistémico. En pacientes con metástasis óseas se aconseja el uso de bifosfonatos endovenosos o denosumab subcutáneo. *Tratamiento sistémico:* El uso de IMK es el tratamiento de elección en pacientes con CDT yodorefractorio con enfermedad progresiva, cuando los tratamientos locales han fallado. El principal target de estos fármacos es el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) mediante el cual logran inhibir la angiogénesis tumoral. El principal objetivo de estos fármacos es evitar la progresión, si bien se han visto respuestas parciales con los mismos. Tanto sorafenib como lenvatinib mejoran la sobrevida libre de progresión en comparación a placebo. Uno de los desafíos más grandes es definir el inicio de la terapia con estos fármacos. La mayoría de los pacientes consumidores de estas drogas experimentan efectos adversos relacionadas a las mismas, lo que disminuye su calidad de vida. **Los candidatos a recibir estos fármacos serían pacientes sintomáticos con elevada carga tumoral, con enfermedad rápidamente progresiva o con alto riesgo de complicaciones.** Un trabajo reciente de Brose y col demostró que iniciar tempranamente los IMK en comparación a hacerlo tardíamente no modifica la progresión sintomática en relación a la sobrevida libre de progresión, si bien este objetivo no fue alcanzado y el estudio contiene ciertos sesgos. A la fecha, existen 3 IMK aprobados por FDA: Sorafenib (Inhibidor de VEGF, FGFR 1–3, PDGFR, RET, BRAF y KIT), lenvatinib (inhibidor de VEGF, FGFR 1–4, PDGFRa, RET y KIT) y cabozantinib (inhibidor de RET, VEGFR2, c–MET y KIT). En cuanto al **tratamiento de primera línea, se prefiere generalmente a lenvatinib por lograr mayor sobrevida libre de progresión en relación a placebo y mayor tasa de respuesta objetiva que sorafenib.** Sin embargo, no hay estudios de comparación de estos fármacos. Si bien esta es la recomendación general, **en Latinoamérica esta elección depende también de la disponibilidad farmacológica. Muchas veces en estos países no se puede asegurar la continuidad del tratamiento, entonces se utilizan dosis inferiores para garantizar la misma. Por otra parte, en estos países existe una disponibilidad**

Phoca PDF

limitada para acceder a ensayos clínicos, al igual que acceder a la interrogación genómica. Cabozantinib carece de amplia disponibilidad en Latinoamérica. En cuanto a tratamiento de segunda línea, el mismo aún no está acordado. Si el primer IMK fue discontinuado por progresión tumoral, se debe indicar inmediatamente el de segunda línea. Pero si el primer IMK generó efectos adversos severos o empeoramiento de la condición de salud, se debe hacer una pausa y luego iniciar el IMK de segunda línea. En cuanto a inhibidores selectivos del RET a la fecha están aprobados pro FDA selpercatinib y pralsetinib. También hay disponibilidad de inhibidores de las fusiones del receptor de la tropomiosina (NTRK) como larotrectinib y entrectinib, teniendo en cuenta que estas fusiones ocurren en menos del 10% de los pacientes con CDT. La diferencia entre los IMK y los inhibidores selectivos consiste en que los primeros son poco específicos (actúan sobre distintos receptores de tirosina kinasas) y suelen tener mayor cantidad de efectos adversos. Además, para el uso de IMK no se requieren de test genómicos. Los inhibidores selectivos tienen blancos de acción más específicos. La decisión actual sobre cuál de estos fármacos debe indicarse primero es aún controversial y, por tanto, ésta se basa en su disponibilidad. En 2022, la FDA aprobó el uso de inhibidores específicos del BRAF V600E. Si bien todavía no están aprobados en Latinoamérica para cáncer papilar, pueden ser considerados off-label para aquellos pacientes con esta mutación con contraindicación para recibir IMK o para aquellos con enfermedad progresiva con dos líneas de IMK y donde no hay ensayos clínicos disponibles. Entre ellos encontramos a dabrafenib y vemurafenib.

Desafíos: Latinoamérica comprende una región con un 80% de países en vías de desarrollo y un 20% con pobreza. Esto lleva inequidad social con un dispar acceso a la salud. La medicina de precisión ha revolucionado el tratamiento del CDT yodorefractario. Las terapias dirigidas tienen más eficacia y menos toxicidad que la quimioterapia convencional. Sin embargo, sus altos costos, limitan su acceso en países latinoamericanos. Por tanto, la medicina de precisión aún es inaccesibles en muchos de estos países. Por otra parte, pocos centros médicos de Latinoamérica cuentan con personal entrenado y equipos para el abordaje de estos pacientes. Los mismos se encuentran en grandes ciudades, lo cual limita el acceso de pacientes de las zonas rurales. Otro de los desafíos en esta región es lograr la correcta caracterización genética de estos tumores. Una forma de solucionar estos obstáculos, sería **contar con comités de tumores o poder incluir pacientes en ensayos clínicos multicéntricos internacionales.**

> Conclusiones: La definición de CDT yodorefractario es uniforme en Latinoamérica, pero el acceso a los tests moleculares y a los tratamientos sistémicos sigue siendo un desafío en esta región. Los gobiernos, junto a la industria farmacéutica, deberían

Phoca PDF

realizar esfuerzos para garantizar un acceso unificado a los estudios moleculares y a las terapias dirigidas. Estos tratamientos están disponibles, pero no son ampliamente utilizados por la vulnerabilidad social, la disparidad económica, la distancia a los centros médicos de referencia y las dificultades en el acceso al cuidado de la salud.

Copyright 2023. Endoweb.net

Phoca PDF