

# COLEGIO MEDICO DISTRITO IX

## ENDO 2017 – CONGRESO AMERICANO DE ENDOCRINOLOGIA

### ORLANDO – (USA) 1-4 DE ABRIL DE 2017

Durante cuatro días tuve la oportunidad de estar en el Congreso de la Especialidad más importante del mundo donde asistí a Simposios, Meet the profesor, Case Management, Master class y recorrida de posters.

Todos los temas fueron interesantes pero a continuación detallare dos por demás interesantes.

En mi especialidad manejamos patología tumoral (carcinoma de tiroides, hipofisaria, adrenal, paratiroides), en la primera de ellas al tratamiento quirúrgico de la tiroidectomía total lo completa la ablación con Iodo 131 y en el caso del adenoma hipofisario descartando el prolactinoma, en el resto la cirugía transeptoescfenoidal o craneotomía es la elección, seguido de radioterapia y/o análogos de somatostatina en el caso de la acromegalia.

Pero desde hace unos años en el caso del carcinoma diferenciado de tiroides resistente al RAI (radioiodo) el tratamiento con inhibidores de tiroquinasas se ha impuesto y los adenomas de hipofisis han pasado a llamarse, adenomas atípicos, tumores y a usarse fármacos no convencionales como se verá más adelante.

Dicho esto, ya no estaremos sólo en el tratamiento de las patologías tumorales endocrinológicas más frecuentes, sino que las compartiremos con los oncólogos.

### ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son tumores clasificados como "benignos" que tienen una incidencia de aproximadamente 4/7 casos x 100.000/año, el tratamiento casi siempre es quirúrgico excepto en los casos de prolactinomas donde el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD) es de elección.

En los últimos años (20 años) hay un grupo de autores que alzan la voz para definir a los mismos como "no tan benignos", ya que las comorbilidades en la enfermedad de Cushing y la acromegalia ponen en riesgo la vida del paciente, también en caso de adenomas no funcionantes de gran tamaño que producen síntomas por efecto de masa.

El intento de clasificar un subgrupo como "adenomas atípicos" basado en la detección de mitosis o expresión de Ki-67 o p53 ha demostrado carecer de reproducibilidad y no predecir con precisión la recurrencia o resistencia a la terapia médica.

Las clasificaciones tradicionales sólo reconocen la malignidad y lo denominan carcinoma hipofisario (CH), cuando hay evidencia de metástasis a distancia o de diseminación cerebrospinal.

La característica de estos tumores es la diseminación metastásica en otras áreas del cerebro y la médula espinal, así como fuera del sistema nervioso central. Aunque los CH son raros, sólo del 0,1% al 0,2% de los adenomas hipofisarios, el pronóstico es extremadamente pobre y el 66% de los pacientes mueren en el primer año. El 88% de los CH es funcionante, entre ellos, el 42% secreta hormona ACTH, el 33% secreta prolactina (PRL), el 6% secreta GH, el 5% secreta la hormona LH y FSH y el 1% secreta la TSH. La latencia entre la primera presentación del adenoma y su transformación en CH depende del tipo de actividad endocrina; El promedio de los CH secretores de ACTH es de 9,5 años, y el de los CH secretores de PRL es de 4,7 años. Los mecanismos subyacentes a la actividad metastásica de CH aún no están claros porque la variación de la expresión génica en CH primaria no siempre es compatible con las metástasis hipofisarias.

Las medidas terapéuticas existentes, incluida la extirpación quirúrgica, la quimioterapia, los fármacos dirigidos a las hormonas, la terapia molecular y la radioterapia, no siempre son útiles. El tratamiento actual de elección para el CH es la exéresis transesellar combinada con radioterapia. Sin embargo, la radiación tradicional no proporciona una ventaja de supervivencia. La radiocirugía ha demostrado ser eficaz en el control del crecimiento. Los efectos terapéuticos de la quimioterapia son controvertidos. El agente más eficaz es la temozolomida (TMZ), que mejora los resultados para los CH caracterizados por la metilación del gen de la alquiltransferasa de la alquil-O-6-alquilguanina (MGMT) y / o la regulación positiva de una proteína de reparación del desajuste (MSH6), la administración continua del anticuerpo anti-VEGF bevacizumab mostró inhibir Angiogénesis y promover la fibrosis, que se correlacionó con la supresión del crecimiento de CH. Por lo tanto, la comprensión de la patogenia genética de la CH es esencial para el tratamiento preciso y eficaz de la enfermedad.

Recientemente, una clasificación clínico-patológica con cinco grados identificó tumores de Grado 2b como aquellos con alto riesgo de recurrencia o progresión. Sin embargo, la predicción del comportamiento clínicamente agresivo de estas

neoplasias, que se produce en aproximadamente el 10% de estos tumores, sigue siendo discutible. El término adenoma, que define un tumor como benigno, no parece apropiado para definir los tumores hipofisarios agresivos e invasivos que no pueden ser resecados y son refractarios a la terapia.

*El International Pituitary Pathology Club, creado en 1981, es un grupo de expertos patólogos, endocrinólogos, neurocirujanos y científicos que se reúnen regularmente para discutir los desafíos y avances en el campo de la hipófisis. En la 14a reunión en Francia, en noviembre de 2016, el tema de la clasificación de estas lesiones fue polémico. Sin embargo, hubo consenso sobre un aspecto importante: las neoplasias endocrinas pituitarias presentan un espectro de comportamiento que no son totalmente benignos y pueden causar morbilidad significativa, incluso cuando no son metastásicos.*

Propusieron una reclasificación de estos tumores para aplicar la terminología que ha sido ampliamente aceptada en otros tumores neuroendocrinos (NET). Las células productoras de hormonas pituitarias son miembros de la familia de células neuroendocrinas, similares a las de los islotes pancreáticos, así como células endocrinas dispersas de los tractos gastrointestinal y respiratorio. Durante las dos últimas décadas, se han producido cambios terminológicos que reflejan el potencial de comportamiento maligno, de 'adenoma' a 'tumor' para reconocer la falta de previsibilidad. Por esto han propuesto que las neoplasias de células adenohipofisarias se denominan "tumores neuroendocrinos pituitarios".

Al igual que otras neoplasias neuroendocrinas, muchos tumores adenohipofisarios primarios son indolentes; pueden ser controlados por un tratamiento farmacológico a largo plazo (por ejemplo, terapia con agonista dopaminérgico en el caso de prolactinomas) o no son invasivos y curados mediante cirugía. Sin embargo, una proporción variable puede reaparecer a pesar de la remisión. Además, una gran proporción (40%) es invasiva en los senos cavernosos o esfenoides o en los huesos craneales y no puede ser totalmente eliminada mediante cirugía. Además, algunos son resistentes a los múltiples tratamientos médicos disponibles y se consideran clínicamente "agresivos". Las características que distinguen estos comportamientos no están totalmente claras en este momento, y todavía no hay consenso sobre este asunto. Además, no existe biomarcador que pueda predecir con fiabilidad la malignidad según se define por la diseminación metastásica. Existe evidencia de que algunos subtipos morfológicos de neoplasias hipofisarias de los distintos linajes celulares presentan un comportamiento más agresivo.

También está claro que las lesiones invasivas, que no pueden ser resecadas quirúrgicamente, pueden resultar en una morbilidad considerable, algunos pueden requerir radioterapia o son rápidamente proliferativos a pesar de la cirugía, radioterapia y / o terapia médica, que requieren quimioterapia, por ejemplo temozolomida o terapias dirigidas molecularmente.

Por lo tanto, las indicaciones para nuevas terapias requieren elucidación de biomarcadores que pueden guiar estrategias personalizadas.

Los integrantes del Club no niegan o desconocen la clasificación por tipo de células morfológicas, sino que pretenden cambiar la clasificación a "tumor" en lugar de "adenoma"; y dan un ejemplo, un "tumor somatotrófico escasamente granulado" en lugar de un "adenoma somatotrófico escasamente granulado"..

Los autores creen que ha llegado el momento de reclasificar las proliferaciones adenohipofisarias clonales bajo el paraguas del "tumor neuroendocrino pituitario" (*PitNET*), un término que enfatiza el espectro biológico de estas neoplasias endocrinas comunes.

Los tumores neuroendocrinos pituitarios no son simplemente enfermedades endocrinas, sino que deben considerarse como tumores con manifestaciones endocrinas en el contexto de la oncología.

## **CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES RADIORESISTENTE: uso de multikinasa (IMK)**

El tratamiento con I131 es de primera línea en pacientes con enfermedad avanzada. La cura con I131 es frecuente en pacientes jóvenes con metástasis pequeñas de cáncer de tiroides bien diferenciado que tienen una alta absorción de RAI en focos neoplásicos. Estos pacientes representan aproximadamente 1/3 de todos los pacientes con una forma avanzada de la enfermedad. La respuesta parcial y la estabilización a largo plazo pueden obtenerse, pero la curación rara vez se logra en los otros 2/3 de los pacientes con una forma avanzada de la enfermedad, que serán clasificados como refractarios en algún momento de su vida.

Hay que reconocer en qué momento el tratamiento con I131 ya no es beneficioso para los pacientes con CDT (cáncer diferenciado de tiroides) para evitar tratamientos innecesarios que pueden conducir a eventos adversos severos y

considerar terapias alternativas locales o sistémicas. De hecho, el médico debe asegurarse de que la disminución de la captación de I131 no se debe a la contaminación con yodo o insuficiente TSH la estimulación. Cuando esto ha sido excluido, existen diferentes situaciones:

- Ausencia de respuesta completa al tratamiento después de > 600 mCi de actividad acumulada de I131
- Capacidad de absorción de la I131 perdida tras pruebas anteriores de captación
- Enfermedad metastásica que no absorbe yodo radiactivo en el momento del primer tratamiento I131
- Retención de la I131 en algunas lesiones pero no en otras
- Enfermedad metastásica que progresa a pesar de la absorción sustancial de I131
- Enfermedad avanzada y tiroidectomía inviable

#### INDICACIONES DEL USO DE UN IMK

Debido a que todos los IMKI pueden provocar una disminución de la calidad de vida y de los efectos adversos que ponen en peligro la vida, es importante identificar a qué pacientes pueden beneficiarse y deben someterse a la terapia. Los pacientes con metástasis a distancia pueden tener una enfermedad que no progresa durante años. En estos pacientes, se recomienda mantener la terapia de supresión de la TSH con levotiroxina e imágenes cada 3-12 meses (tomografía computarizada, 18FDG-PET / tomografía computarizada o resonancia magnética) en función de la carga de la enfermedad y la localización de las lesiones. Aunque los niveles séricos de tiroglobulina (Tg) se miden como un biomarcador de la extensión de la enfermedad, los pacientes no deben ser identificados como con enfermedad progresiva sólo sobre la base de niveles crecientes de Tg sérica. El aumento rápido de los niveles séricos de Tg debería, sin embargo, conducir a imágenes más frecuentes y completas en los esfuerzos para identificar correlatos estructurales .

En general, las indicaciones para iniciar un tratamiento con IMK son:

- Enfermedad rápidamente progresiva y gran carga tumoral
- Los tumores grandes y múltiples de tamaño superior a 1-2 cm que progresan rápidamente (dentro de los <12 meses) deben ser considerados para el tratamiento; En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse preferentemente antes de la aparición de los síntomas.
- Para los pacientes con tumores más pequeños que progresan rápidamente (<6-12 meses) o para aquellos que tienen tumores grandes que progresan lentamente (> 12 meses), la decisión de tratar o no es menos clara y debe ser considerada caso por caso.
- Enfermedad sintomática y riesgo de complicaciones locales

La disnea o lesiones óseas dolorosas deben someterse primero a la terapia focal. Además, siempre están justificadas las modalidades de tratamiento sintomático, así como bisfosfonatos o denosumab en pacientes con metástasis óseas. Lesiones cerca del eje respiratorio-digestivo o grandes vasos pueden ser una indicación para iniciar el tratamiento, incluso en pacientes sin progresión demostrada antes de la aparición de la afección tumoral de la tráquea o esófago.

Antes de comenzar el tratamiento con IMK hay que evaluar globalmente al paciente.

El mal control de la TA y las anomalías hematológicas, renales y hepáticas pueden contraindicar cualquier tratamiento con IMKI o pueden indicar la iniciación del tratamiento a una dosis menor.

-Las drogas que están en uso son:

Sorafenib, Vandetanib (únicas en Argentina) Lenvatinib, Pazopanib, Cabozantinib, Sunitinib, Motesanib  
Axitinib, Nintedanib.

-Quimioterapia, el más frecuentemente usado es la doxorubicina.

-Inmunoterapia

-Inhibidores selectivos BRAF: Vemurafenib, Dabrafenib, Crizotinib, Everolimus

-Terapias combinadas

La mayoría de los pacientes eventualmente progresan después de responder a un tratamiento de primera línea, aunque algunos deben suspender los fármacos debido a la toxicidad. Como consecuencia, una serie de estudios han estudiado la secuenciación de la administración de IMK o el uso de IMK en la segunda línea de ajuste para CDT refractaria al I131 en pacientes cuyos cánceres han progresado mientras que reciben un agente de primera línea

#### Eventos adversos

Después del inicio del tratamiento, se recomienda altamente que los médicos sigan a los pacientes con intervalos de 2 semanas durante los primeros 2-3 meses y luego una vez al mes con el fin de gestionar de forma proactiva los efectos adversos.

Los EA más comunes son: fatiga, diarrea, pérdida de peso síndrome pie-mano, QT prolongado, alopecia, proteinuria, rash, mucositis, elevación de TSH. Los EA menos comunes pero graves son la HTA, los eventos trombóticos arteriales y venosos, el sangrado, la fístula gastrointestinal y la perforación, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca, las neoplasias malignas secundarias (carcinoma de células escamosas), las citopenias, la hepatotoxicidad, la insuficiencia renal y el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.