



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**  
**I.S.S.S.T.E.**

**UTILIDAD DE SORAFENIB EN PACIENTES CON CÁNCER  
DE TIROIDES DIFERENCIADO (EPITELIAL Y MEDULAR)  
REFRACTARIOS A TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

**T E S I S**

**TITULACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**DRA. PATRICIA PÉREZ ESCOBEDO**

**INVESTIGADORES RESPONSABLES:**

Dr. Alejandro Juárez Ramiro

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís.

Dra. Patricia Pérez Escobedo

México, D.F. Enero de 2015.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**No. de registro: 431.2014**

---

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís  
Asesor de Tesis  
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E.

---

Dr. Alejandro Juárez Ramiro  
Asesor de Tesis  
Médico Adscrito a la Clínica de Tumores de Cabeza y Cuello  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E.

---

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez  
Jefe de Servicio de Oncología Médica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” I.S.S.S.T.E.

*Dedicada a todos aquellos pacientes que depositando su confianza en mi,  
me permitieron estudiar su templo (cuerpo) y tocar su espíritu,  
me enseñaron de la medicina y de la vida,  
quienes me enseñaron la importancia de disfrutar cada día  
y de que un médico se mantenga en “contacto” con sus pacientes,  
quienes no son sólo “un ingreso más”,  
una “patología interesante”  
o un “una consulta adicional”.*

## CONTENIDO

---

1. Agradecimientos.....	6
2. Resumen.....	8
3. Introducción .....	9
4. Problema .....	10
5. Hipótesis .....	10
6. Objetivo .....	11
7. Justificación .....	11
8. Diseño .....	11
9. Material y métodos .....	12
10. Recursos .....	15
11. Financiamiento .....	16
12. Aspectos éticos .....	16
13. Resultados .....	17
14. Discusión.....	19
15. Conclusiones.....	21
16. Bibliografía .....	22

## 1. AGRADECIMIENTOS

---

Es difícil dedicar esta tesis a una sola persona, ya que a lo largo de mi vida, y particularmente a lo largo de este intrincado viaje que ha sido la residencia en Oncología Médica, he recibido numerosas influencias benéficas de gente que las circunstancias o quizá el destino, lograron colocar en mi camino para enriquecer mi existencia e iluminar mi corazón. Sin embargo, y esperando no cometer el error de omitir a alguien, los señalo:

A mis padres Paty y Raúl, los mejores maestros de mi vida, quienes me han enseñado que el amor verdadero e incondicional siempre está ahí, en las buenas, en las malas (que no han sido pocas) y en las peores, que han tenido la paciencia suficiente para soportar largas horas de abandono durante mi vida como Médico desde que inicié mis estudios en la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana, durante la realización de mi especialidad en Medicina Interna hasta el día de hoy en que concluyo la subespecialidad en Oncología y me encuentro escribiendo estas páginas, quienes me han empujado a seguir avanzando cuando la cuesta arriba y el sentido común han dicho que debo regresar, que con su ejemplo me han convencido que el triunfo viene sólo después de una larga vida de trabajo honesto, y que se logra después de haberse levantado muchas veces, siempre una más de las que uno ha caído.

A mi hermano Raúl, el mejor regalo que mis padres y Dios me han dado, mi compañero para toda la vida quien, a pesar de su corta edad, siempre tiene algo que enseñarme, que me enseña a ser más fuerte, que no me deja bajar la cara ni “perder el estilo”, quien quizá me entienda mejor que nadie por haber crecido en mis mismas circunstancias y haber sido educado bajo la misma mística de *Amoris Veritate et Iustitia* y que, por increíble que parezca, siempre tiene la frase precisa y la palabra exacta, alguien con quien he conocido el verdadero significado de la lealtad y el orgullo de llevar la misma sangre en las venas.

A Toño, mi compañero a lo largo de esta residencia y de vida, con quien he compartido todos los momentos de este viaje desde que nos conocimos y decidí iniciar esta subespecialidad, a quien agradezco todo su amor y apoyo incondicional, quien jamás me ha permitido que desista, quien me ha demostrado y enseñado a no perder la fe en mí misma y a guardar la parte visceral, quien es el motivo de una sonrisa todas las mañanas.

A la Dra. Aura Erazo, quien siempre me manifestó su apoyo e interés para el mejor cumplimiento con estos estudios de posgrado, así como la realización de esta tesis, manteniendo siempre abierta la puerta de su oficina y de su corazón, a quien agradeceré siempre por ese cálido abrazo, por ése pañuelo que ha secado el llanto cultivando una amistad que siempre contribuyó a mi formación como residente y espero continúe siempre.

Al Dr. Alejandro Juárez Ramiro por su dirección y colaboración en la realización de la presente tesis, trabajando a veces a marchas forzadas, pero manteniendo siempre en primer lugar el beneficio a los pacientes de la Clínica de tumores de Cabeza y Cuello.

A la Dra. Patricia Cortés quien tuvo la atingencia y paciencia de enseñarme de lo que pocos realmente saben y que, sigilosamente, sembró y fue cultivando mi interés en la Oncología. Le agradezco infinitamente la confianza depositada en mi, su interés por mi formación de excelencia, su comprensión y apoyo.

A mi compañera, cómplice y amiga Elizabeth, quien siempre estuvo ahí conmigo en las buenas y en las malas, compartiendo lágrimas y risas, con quienes construí un verdadero significado de pertenencia, una amistad franca y sincera que estoy segura no sólo existirá en este periodo temporal de la residencia médica, sino a lo largo del camino de nuestras vidas.

Finalmente espero con mi futura práctica profesional contribuir con un granito de arena a mejorar la atención médica de los pacientes oncológicos y convertirme en un mejor médico para mi país.

***Dra. Patricia Pérez Escobedo  
Enero, 2015.***



**OBJETIVO.** Determinar la utilidad del tratamiento con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (epitelial y medular) refractarios a tratamiento convencional.

**MÉTODO.** Estudio de cohorte retrolectiva, descriptivo y abierto en el que se incluyeron 13 pacientes portadoras de cáncer de tiroides diferenciado (epitelial y medular) refractarios a tratamiento convencional, tratados en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con Sorafenib en 2012 y 2013. Se evaluaron variables como sexo, edad, estirpe histológica, etapa clínica inicial, antecedente de tiroidectomía, antecedente de yodo radioactivo, sitio de metástasis, número de sitios metastásicos, estado funcional (ECOG), número de ciclos recibidos, respuesta clínica, intervalo libre de progresión, efectos adversos relacionados al mismo (toxicidad).

**RESULTADOS.** En este estudio, se evidenció que la media de sobrevida libre de progresión fue de 12 meses, que 46% de los pacientes requirió reducción de dosis siendo una reducción de 50% de la dosis en más de 90% de ellos. Respecto a la tiroglobulina, esta disminuyó en 80% de los pacientes con cáncer de tiroides estirpe papilar, el valor promedio del grupo fue de 5094.4 UI/mL bajando a 3038 UI/mL y en 20% de los pacientes se incrementó respecto a su valor inicial en más de un 100%. En el caso de los pacientes con cáncer de tiroides medular, la calcitonina el valor promedio del grupo fue de 565 UI/mL bajando hasta 296 UI/mL. A la progresión no alcanzaron cifras que superaran las registradas al inicio del estudio, aunque si presentaron un incremento de 25% respecto al nadir (cifra más baja alcanzada). No se reclutaron pacientes con cáncer de tiroides estirpe folicular que cumplieran con los criterios de inclusión de este estudio. El presente estudio fue una evaluación retrolectiva y descriptiva que no establece el seguimiento para medir estos parámetros, por lo que de manera general los datos obtenidos en este estudio no aportan la información suficiente para demostrar que el tratamiento con Sorafenib se asocia a un incremento estadísticamente significativo en la sobrevida libre de enfermedad debido al número de individuos reclutados en este estudio.

**CONCLUSION.** De manera global, las cifras obtenidas respecto a la sobrevida libre de progresión demuestran un beneficio considerable, sin embargo no hay reportes en la literatura mundial del impacto en esta, así como en las respuestas serológicas y los ajustes de dosis por toxicidad. Con estos resultados establecemos y corroboramos que el sorafenib es un tratamiento eficaz ofreciendo una sobrevida libre de enfermedad promedio de 12 meses aunque con toxicidad importante que amerita reducciones de dosis de hasta 50% en 46% de los pacientes, por lo que consideramos que los resultados obtenidos en el presente estudio avala la realización de estudios posteriores con el objetivo de valorar y establecer en un seguimiento a largo plazo, el impacto en la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad, las respuestas serológicas y la toxicidad en este grupo de pacientes.

#### Cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común, con una incidencia de 33, 500 casos en 2008 en EUA. Más frecuente en el género masculino con incidencias estandarizadas en países desarrollados de 9.1 por 100,000 mujeres y 2.9 por 100,000 hombres.<sup>1</sup>

El carcinoma de tiroides diferenciado epitelial (CaTD) incluye a los subtipos papilar y folicular, los cuales representan aproximadamente 90% de todos los casos de cáncer de tiroides. Otros subtipos histológicos son el cáncer medular y el anaplásico.<sup>2</sup>

El tratamiento clásico del cáncer de tiroides es la tiroidectomía total, seguida, en algunos casos, de tratamiento con yodo radioactivo. En el caso de CaTD, esta asociado a una baja mortalidad pero con alta tasa de recurrencia estimada aproximadamente en 20-30%, o incluso más elevada en algunos subgrupos de pacientes. Pacientes portadores de CaTD inoperable y/o yodorefractario, pobremente diferenciados y anaplásicos, constituyen en nuestros días las mayores causas de muerte relacionada a cáncer y no cuentan con tratamientos efectivos.<sup>3-4</sup>

La enfermedad refractaria usualmente es agresiva, con una media de sobrevida global después del diagnóstico de 3 a 6 años. Una vez que en este grupo de pacientes, el CaTD metastatiza a otros sitios distintos al primario la sobrevida esperada declina rápidamente.<sup>5-7</sup>

El único tratamiento aprobado por la FDA (*US Food and Drug Administration*) en este contexto es la doxorubicina.<sup>8-9</sup> Los estudios que han analizado esquemas de administración de doxorubicina en estos pacientes, han demostrado en promedio un intervalo libre de progresión (ILP) de 2 meses y una media de sobrevida global (SG) de 8 meses.<sup>9</sup> Las bajas tasas objetivas de respuesta, la corta duración de éstas y la cardiotoxicidad asociada colocan a la doxorubicina como una opción pobre.

Los tumores en el tiroides son altamente vasculares y presentan sobreexpresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), lo que lo coloca como un potencial blanco en el tratamiento de la enfermedad.<sup>10</sup>

El Raf cinasa tipo-B (BRAF) en la vía de señalización de protein-cinasa mitógeno activada juega un papel importante, así como la sustitución de aminoácidos V600E ocurre frecuentemente en la fisiopatología del cáncer de tiroides.<sup>11-12</sup>

Así pues, la expresión del BRAF-V600E se asocia a un incremento en transformación maligna en 70-138 veces, se ha detectado en 29-69% de las neoplasias papilares de tiroides y se asocia a formas más agresivas que incluyen extensión extratiroidea.<sup>11,13-16</sup>

Las mutaciones del RAS y las translocaciones RET/PTC resultan en señalización celular aberrante a través del BRAF, convirtiendo al la vía de señalización RAF en otro blanco terapéutico en este grupo de pacientes.<sup>11,17-18</sup>

El sorafenib es un fármaco inhibidor de tirosin cinasa oral, con múltiples blancos moleculares que incluyen BRAF, VEGFR1 y VEGFR2.<sup>19</sup> Este fármaco interviene con el proceso de proliferación celular y la angiogénesis, siendo recientemente aprobado por la FDA para manejo de pacientes con cáncer renal y hepatocarcinoma con la ventaja de haber mostrado menor toxicidad.<sup>19</sup>

#### **4. PROBLEMA**

---

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común, y se presenta en mayor frecuencia en el género masculino. El carcinoma de tiroides diferenciado epitelial (CaTD) incluye a los subtipos papilar y folicular, los cuales representan aproximadamente 90% de todos los casos de cáncer de tiroides y el resto de subtipos histológicos incidentes son estirpes de cáncer medular y cáncer anaplásico.

En general cuando el tratamiento convencional no es posible aplicarlo en este grupo de pacientes, por ser inoperables o yodo-refractarios, las opciones de tratamiento se reducen exclusivamente a la administración de doxorubicina aunque con elevada toxicidad, así como bajas tasas de respuesta y pobre mantenimiento de las mismas.

Considerando esto, en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se ha recurrido a otra alternativa de tratamiento, con sorafenib, el cual se ha informado en otros estudios con pacientes portadores de cáncer de tiroides en estas etapas con menor toxicidad, sin embargo a la fecha no se ha hecho un análisis objetivo de los resultados con este último medicamento, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la utilidad del tratamiento con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (epitelial y medular) refractarios a tratamiento convencional?**

#### **5. HIPÓTESIS**

---

Siendo un estudio estrictamente descriptivo no requiere de hipótesis.

## 6. OBJETIVO

---

Determinar la utilidad del tratamiento con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (epitelial y medular) refractarios a tratamiento convencional.

## 7. JUSTIFICACIÓN

---

Las bajas tasas de respuesta con pobres intervalos libres de progresión en este grupo de pacientes, con doxorrubicina como único fármaco aprobado por la FDA para esta neoplasia, asociados a las altas tasas de toxicidad, entre las cuales la toxicidad cardiaca no es despreciable, obliga a buscar nuevos objetivos terapéuticos.

Tomando en cuenta las bases moleculares y fisiopatológicas en la génesis del cáncer de tiroides, así como que sorafenib ha sido aprobado por la FDA con resultados eficaces en cáncer renal y hepatocarcinoma, y que en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se ha utilizado como un alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides refractario a tratamiento convencional, proponemos el presente estudio para conocer la utilidad de sorafenib en pacientes con neoplasias de tiroides diferenciadas (epitelial y medular) refractarias a tratamiento convencional, esperando con la información obtenida identificar una posible herramienta terapéutica adicional en manejo de pacientes con este tipo de enfermedad.

## 8. DISEÑO

---

Considerando que se trata de un estudio descriptivo en el cual se intenta conocer la utilidad de una nueva alternativa de tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides refractarios a tratamiento convencional y a que no hemos encontrado información en la literatura medica con la cual poder calcular un tamaño de muestra, incluiremos a todos los pacientes tratados con sorafenib en los últimos 2 años (2012-2013) que aproximadamente son 15 pacientes.

### ***Grupo de estudio (unidades de observación)***

Pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (epitelial y medular) refractarios a tratamiento convencional tratados en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

### ***Tamaño de la muestra***

Todos los pacientes tratados con sorafenib en los últimos 2 años (2012-2013).

### **Criterios de inclusión**

Pacientes:

1. Mayores de 18 años de edad.
2. Portadores de cáncer de tiroides diferenciado (epitelial o medular) con enfermedad metastásica o irreseccable.
3. Estado funcional según la clasificación del estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-2.
4. Expectativa de vida mayor de 3 meses.
5. Con enfermedad medible por *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST versión 1.1) (ver anexo 3).
6. Con refractariedad, definida como progresión en el primer año posterior a tratamiento convencional (cirugía y/o yodo radioactivo que hallan alcanzado 600 mCi).

### **Criterios de exclusión**

Pacientes:

1. Pacientes con cáncer de tiroides no diferenciado (anaplásico).
2. Portadores de segundas neoplasias.

### **Criterios de eliminación**

Pacientes:

1. Con expediente clínico incompleto.

---

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Material**

- Carpetas de tratamiento archivadas en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", de pacientes que hayan sido tratados con Sorafenib en 2012 y 2013 que reúnan todos los criterios de inclusión.

- Expedientes archivados en el Archivo clínico del del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, de los pacientes que hayan sido tratados con Sorafenib en 2012 y 2013 que reúnan todos los criterios de inclusión.
- Una computadora
- Una impresora

## Variables

### INDEPENDIENTES:

- **Cáncer de tiroides diferenciado (epitelial o medular) refractario a tratamiento convencional.** Variable dicotómica presente/ausente. Definido como todo paciente que haya progresado en el lapso del primer año de recibir o estar recibiendo tratamiento convencional (cirugía y/o yodo radioactivo) que se consideren inoperables o no candidatos a más yodo radioactivo por haber alcanzado una dosis acumulada de 600 mCi.

**-Terapia blanco Sorafenib:** Dicotómica presente/ausente. El sorafenib es un fármaco inhibidor de tirosin cinasa con múltiples blancos moleculares que incluyen BRAF, VEGFR1 y VEGFR2. Este fármaco interviene con el proceso de proliferación celular y la angiogénesis. Posología: administración oral, a una dosis de 400 mg (2 tabletas de 200 mg) cada 12 horas, cada ciclo definido por 4 semanas.

- **Etapa clínica.** Variable cualitativa nominal. Se definirá de acuerdo a la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (ANEXO 1).

- **Sitio de metástasis.** Variable cualitativa nominal. Implante tumoral distinto al sitio del primario al inicio del estudio.

- **Número de sitios metastásicos.** Variable cuantitativa discreta. Cantidad de sitios metastásicos al inicio del estudio.

- **Estado funcional.** Variable cualitativa nominal. Se define de acuerdo a la clasificación del estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*:

ECOG	DEFINICIÓN
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).

2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto

### **DEPENDIENTES:**

**-Utilidad.** Se evaluará mediante lo siguiente:

1. **Toxicidad:** Variable cualitativa nominal. Menor toxicidad identificada mediante la escala de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 4.0 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* (NCI-CTCAE, ver anexo 2), al término e inicio de cada ciclo, hasta progresión y buscando determinar la incidencia de efectos adversos.

2. **Respuesta clínica:** Variable cualitativa nominal. Definida de acuerdo a los siguientes criterios (RECIST versión 1.1):

**1.- Respuesta Completa (RC):** Desaparición de toda evidencia clínica y radiológica de tumor (tanto **diana** como **no diana**).

**Lesiones diana:** Todas las lesiones medibles hasta un máximo de 10 lesiones representativas de todos los órganos involucrados deben ser identificadas como **lesiones diana** y deben ser registradas y medidas de manera basal. Estas lesiones deben ser seleccionadas basándose en su tamaño (lesiones con los mayores diámetros) y en lo idóneas que son para realizar mediciones repetidas exactas (ya sea por técnicas de imagen o clínicamente). Se calculará la suma de los diámetros mayores (DM) de **todas las lesiones diana** y se reportara como la suma de DM basal. La suma de DM basal se usará como referencia para caracterizar mejor la respuesta objetiva del tumor en cuanto a la dimensión medible de la enfermedad. Si hay > 10 lesiones medibles, aquellas que no hayan sido seleccionadas como **lesiones diana** serán consideradas junto con la enfermedad no medible como **lesiones no diana**.

**Lesiones no diana:** Todas las lesiones no medibles (o sitios de enfermedad) más toda lesión medible no incluida entre las 10 enlistadas como **lesiones diana**. No se requieren las mediciones, pero estas lesiones deben ser registradas de manera basal y deben ser seguidas como “presentes” o “ausentes”. Todas las

lesiones que aparezcan durante el estudio y las lesiones que cambien de no medibles a medibles durante el estudio deben ser registradas como lesiones no diana.

**2.- Respuesta Parcial (RP):** Disminución de por lo menos 30% en la suma de diámetros mayores de las lesiones diana tomando como referencia la suma de diámetros mayores del registro basal.

**3.- Enfermedad Estable (EE):** Estado estable de la enfermedad, al no conseguir reducción tumoral o no la suficiente reducción para ser considerada RP, ni suficiente crecimiento para ser considerada enfermedad progresiva.

**4.- Enfermedad Progresiva (EP):** Incremento de por lo menos 20% en la suma de diámetros mayores de las lesiones diana medidas tomando como referencia la menor suma de diámetros mayores registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas. La aparición de nuevas lesiones también constituirá enfermedad progresiva. En circunstancias excepcionales la progresión inequívoca de una lesión no medida puede ser aceptada como evidencia de progresión de la enfermedad.

**3. Sobrevida libre de progresión.** Variable cuantitativa discreta (medida en meses). Tiempo entre el inicio del tratamiento experimental y la progresión de la enfermedad definida por los criterios de RECIST versión 1.1.

### **Método estadístico, procesamiento y presentación de la información**

Utilizaremos el programa estadístico SPSS 20.0v para Windows versión 20. Para el análisis descriptivo se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión.

---

## **10. RECURSOS**

Los recursos humanos serán los autores de la tesis.

- 1. Dr. Alejandro Juárez Ramiro.**  
Asesoría y análisis de información.
- 2. Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís.**  
Asesoría y análisis de información.
- 3. Dra. Patricia Pérez Escobedo.**  
Involucrada en todos los procesos del estudio.



Los recursos materiales serán:

- a) Los expedientes clínicos de los pacientes (Archivo clínico)
- b) Las carpetas de tratamiento del servicio de Oncología Médica
- c) Una computadora
- d) Una impresora

---

## 11. FINANCIAMIENTO

No requiere financiamiento.

No hubo patrocinadores.

---

## 12. ASPECTOS ÉTICOS

### **Consideraciones éticas**

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud y del CMN 20 de Noviembre en materia de uso de información del expediente clínico. Considerando que se trata de un estudio estrictamente descriptivo de tipo retrolectivo no requiere carta de consentimiento informado. Toda la información obtenida será manejada con absoluta confidencialidad.

### **Consideraciones de bioseguridad**

Considerando que sólo se obtendrá información del expediente clínico, el estudio se ajustará a la norma NOM-168-SSA1-1998 en materia de manejo de información del expediente clínico, no se manejarán biológicos ni fármacos radioactivos o dispositivos generadores de radiación.

## 13. RESULTADOS

Del total de pacientes valorados en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” correspondientes a cáncer de tiroides diferenciado en el periodo comprendido entre 2012 y 2013, correspondiente a 20 pacientes, sólo 13 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y conforman la muestra del presente estudio, de los cuales 10 tuvieron estirpe folicular (77%), 3 tuvieron estirpe medular (23%) y no hubo pacientes con estirpe folicular.

Respecto al género 38% fueron mujeres y 62% fueron hombres. El ECOG al inicio del estudio fue en su mayoría (85%) ECOG 1 y sólo 15% ECOG 2. Respecto a los sitios de metástasis: 100% con metástasis ganglionares, 46% a tejidos blandos, 23% a pulmón y 8% a nivel óseo.

A continuación mostramos la tabla de características de la población (Tabla 1).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes.**

Total de pacientes n=13		
Característica	Promedio	Rango
Edad en años	53.8	43-63
Característica	Frecuencia	Porcentaje
Genero		
Hombres	5	38
Mujeres	8	62
ECOG		
1	11	85
2	2	15
Subtipo Histológico		
Papilar	10	77
Medular	3	23
Tiroidectomía		
Si	12	92
No	1	8
Yodo Radioactivo		
Si	10	77
No	3	23
QT previa		
Si	3	23
No	10	77
Metástasis		
Ganglionar	13	100
Tejidos blandos	6	46
Óseo	1	8
Pulmón	3	23

Respecto a los efectos adversos del tratamiento que ameritaran ajuste de la dosis (Toxicidad Grado 2 o más), se encontraron las siguientes frecuencias: Síndrome mano-pie 23%, Mucositis 69%, Rash 31% y Diarrea 16% (Tabla 2).

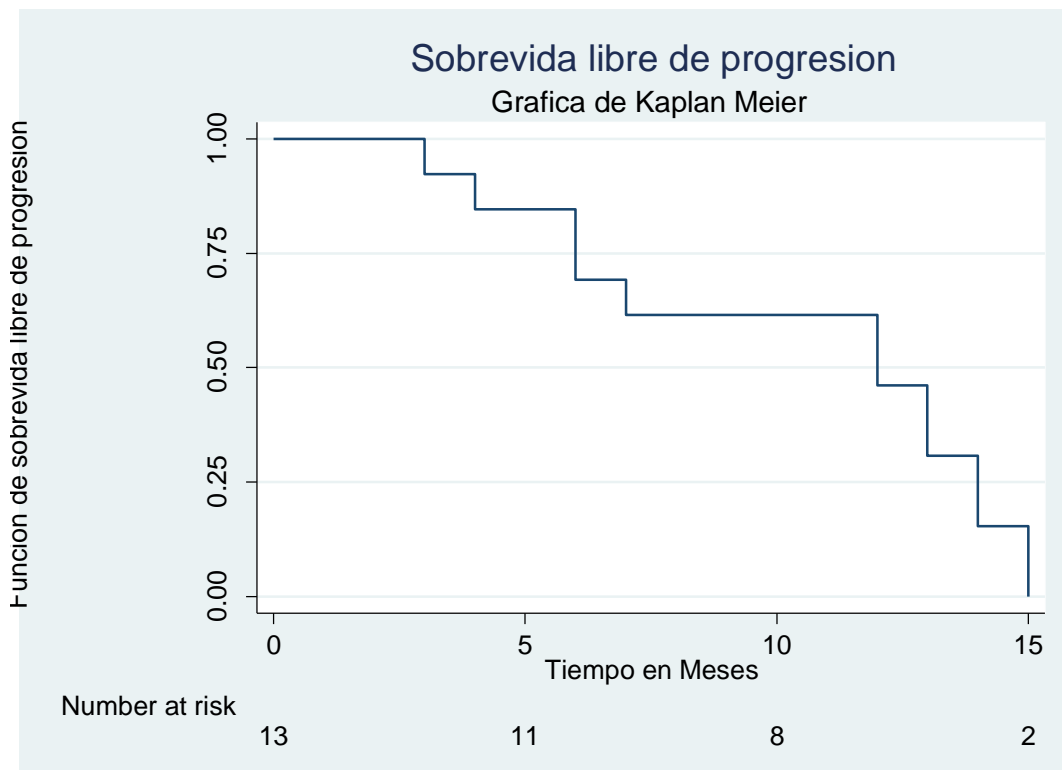
**Tabla 2. Frecuencia de los efectos adversos al tratamiento**

Toxicidad	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Total (%)
Mucositis	10 (77)	3 (23)	0	13 (100)
SMP	4 (31)	5 (38)	4 (31)	13 (100)
Diarrea	6 (46)	2 (16)	0	8 (62)
Rash	7 (54)	4 (31)	0	11 (85)

Este estudio reveló que 46% de los pacientes requirió reducción de dosis asociada a toxicidad limitante de la dosis, ameritando reducciones de 50% en más del 90% de ellos.

Respecto a la sobrevida libre de progresión, este estudio reveló una media de 12 meses (Figura 1).

**Figura 1. Curva de Kaplan Meier para sobrevida libre de progresión.**



Respecto a las respuestas serológicas, en el caso de la tiroglobulina en los pacientes con cáncer de tiroides estirpe papilar, disminuyó en 80% de ellos, el valor promedio del grupo fue de 5094.4 UI/mL bajando hasta 3038 UI/mL. A la progresión en 20% de los pacientes se incrementó respecto a su valor inicial en más del 100%.

En el caso de los pacientes con cáncer de tiroides medular, la calcitonina el valor promedio del grupo fue de 565 UI/mL bajando hasta 296 UI/mL. A la progresión no alcanzaron cifras que superaran las registradas al inicio del estudio, aunque si presentaron un incremento de 25% respecto al nadir (cifra más baja alcanzada).

---

## 14. DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común, dentro de éste el carcinoma de tiroides diferenciado epitelial (CaTD) que incluye a los subtipos papilar y folicular, representan aproximadamente 90% de todos los casos de cáncer de tiroides. Otros subtipos histológicos son el cáncer medular y el anaplásico.

El tratamiento clásico del cáncer de tiroides es la tiroidectomía total, seguida, en algunos casos, de tratamiento con yodo radioactivo, estos, en general, asociados a una baja mortalidad pero con alta tasa de recurrencia aproximada en 20-30%. En los casos de pacientes portadores de CaTD inoperable y/o yodorefractario, pobremente diferenciados y anaplásicos no cuentan con tratamientos efectivos.

La enfermedad refractaria usualmente es agresiva, con una media de sobrevida global después del diagnóstico de 3 a 6 años. Una vez que en este grupo de pacientes, el CaTD metastatiza a otros sitios distintos al primario la sobrevida esperada declina rápidamente.

El único tratamiento aprobado por la FDA (*US Food and Drug Administration*) en este contexto es la doxorubicina. Los estudios de aprobación demostraron en promedio un intervalo libre de progresión (ILP) de 2 meses y una media de sobrevida global (SG) de 8 meses. Las bajas tasas objetivas de respuesta, la corta duración de éstas y la cardiotoxicidad asociada colocan a la doxorubicina como una opción pobre en este grupo de pacientes.

Al ser los tumores en el tiroides son altamente vasculares y presentar sobreexpresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), lo coloca como un potencial blanco en el tratamiento de la enfermedad, y es debido a esto que en búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, tomando en cuenta las bases moleculares y fisiopatológicas en la génesis del cáncer de tiroides, así como que sorafenib ha sido aprobado por la FDA con resultados eficaces en cáncer renal y hepatocarcinoma, se decidió utilizarlo como un alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides refractario a tratamiento convencional en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Por todo lo anterior propusimos el presente estudio, con el objetivo de conocer la utilidad de sorafenib en pacientes con neoplasias de tiroides diferenciadas (epitelial y medular) refractarias a tratamiento convencional, esperando con la información obtenida identificar una posible herramienta terapéutica adicional en manejo de pacientes con este tipo de enfermedad.

En este estudio, se evidenció que la media de sobrevida libre de progresión fue de 12 meses, que 46% de los pacientes requirió reducción de dosis siendo una reducción de 50% de la dosis en más de 90% de ellos.

Respecto a la tiroglobulina, esta disminuyó en 80% de los pacientes con cáncer de tiroides estirpe papilar, el valor promedio del grupo fue de 5094.4 UI/mL bajando a 3038 UI/mL y en 20% de los pacientes se incrementó respecto a su valor inicial en más de un 100%.

En el caso de los pacientes con cáncer de tiroides medular, la calcitonina el valor promedio del grupo fue de 565 UI/mL bajando hasta 296 UI/mL. A la progresión no alcanzaron cifras que superaran las registradas al inicio del estudio, aunque si presentaron un incremento de 25% respecto al nadir (cifra más baja alcanzada).

No se reclutaron pacientes con cáncer de tiroides estirpe folicular que cumplieran con los criterios de inclusión de este estudio.

El presente estudio fue una evaluación retrolectiva y descriptiva que no establece el seguimiento para medir estos parámetros, por lo que de manera general los datos obtenidos en este estudio no aportan la información suficiente para demostrar que el tratamiento con Sorafenib se asocia a un incremento estadísticamente significativo en la sobrevida libre de enfermedad debido al número de individuos reclutados en este estudio, sin embargo los resultados son alentadores con una diferencia de 10 meses sobre los reportes del tratamiento con doxorrubicina, aunque con un costo de mayor toxicidad, ya que este estudio reveló que 46% de los pacientes requirió reducción de dosis asociada a toxicidad limitante de la dosis, ameritando reducciones de 50% en más del 90% de ellos.

## 15. CONCLUSIONES

---

De manera global, las cifras obtenidas en este estudio respecto a la sobrevida libre de progresión demuestran un beneficio considerable, sin embargo no hay reportes en la literatura mundial del impacto en esta en este grupo de pacientes, así como en las respuestas serológicas y los ajustes de dosis por toxicidad.

Con estos resultados establecemos y corroboramos que el sorafenib es un tratamiento eficaz ofreciendo una sobrevida libre de enfermedad promedio de 12 meses aunque con toxicidad importante que amerita reducciones de dosis de hasta 50% en 46% de los pacientes, por lo que consideramos que los resultados obtenidos en el presente estudio avala la realización de estudios posteriores con el objetivo de valorar y establecer en un seguimiento a largo plazo, el impacto en la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad, las respuestas serológicas y la toxicidad en este grupo pacientes.

## 16. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. Sherman SI: Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-511.
3. Brown RL, de Souza JA, Cohen EE. Thyroid cancer: burden of illness and management of disease. *J Cancer* 2011; 2: 193–99.
4. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–28.
5. Schlumberger M. Management of refractory thyroid cancers. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011; 72: 149–57.
6. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al: Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501-508.
7. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al: Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 191-197.
8. Gottlieb JA, Hill CS Jr: Chemotherapy of thyroid cancer with Adriamycin: experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974; 290: 193-197.
9. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al: A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2155-2160.
10. Tuttle RM, Fleisher M, Francis GL, et al: Serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term TSH stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1737-1742.
11. Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al: BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 625-627.
12. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954.
13. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, et al: Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4393-4397.
14. Kim KH, Kang DW, Kim SH, et al: Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei Med J* 2004; 45: 818-821.
15. Xing M: BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 245-262.

16. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al: BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6373-6379.
17. Nikiforova MN, Caudill CM, Biddinger P, et al: Prevalence of RET/PTC rearrangements in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinomas. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 15-22.
18. Ciampi R, Nikiforov YE: RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148: 936-941.
19. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al: BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-7109.