

## SUPERVIVENCIA PROLONGADA LUEGO DE PEQUEÑAS DOSIS DE TERAPIA CON RADIOYODO EN METÁSTASIS CEREBRAL DE CÁNCER DE TIROIDES

OSCAR D. BRUNO<sup>1</sup>, EUGENIA ASE<sup>1</sup>, HERNÁN GARCÍA DEL RÍO<sup>2</sup>, NORBERTO A. MEZZADRI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundación de Endocrinología, <sup>2</sup>Centro de Medicina Nuclear ARDEGA,

<sup>3</sup>Departamento de Cirugía, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** El cáncer diferenciado de tiroides generalmente se acompaña de una supervivencia a largo plazo. Sin embargo, en algunos casos pueden desarrollarse metástasis a distancia y, entre ellas, las localizaciones cerebrales son de mal pronóstico. El objetivo de esta presentación es comunicar el caso clínico de una mujer de 65 años que consultó por diplopía en la mirada vertical que había aparecido un mes antes. La resonancia magnética mostró una gran masa a nivel del cóndilo occipital. Se realizó el diagnóstico de tumor cerebral primario, por lo que fue operada dos veces con resección tumoral incompleta. El estudio histopatológico confirmó una lesión metastásica de carcinoma de tiroides. Se realizó una tiroidectomía total con resección de un cáncer papilar de la variante folicular. Luego, fue tratada con éxito con pequeñas cantidades repetitivas de yodo radiactivo para una dosis total acumulada de 325 mCi <sup>131</sup>I, con una supervivencia a largo plazo.

**Palabras clave:** metástasis cerebral, cáncer de tiroides, terapia con yodo radiactivo

**Abstract** *Long-term survival after small doses of radioiodine therapy for brain metastases of thyroid cancer.* Differentiated thyroid cancer is generally accompanied by a long term survival. However, in some cases distant metastases can develop and among them, brain localizations are of poor prognosis. The aim of this presentation is to communicate the clinical case of a 65 year-old woman who consulted for diplopia in vertical gaze which had appeared one month earlier. MRI showed a big mass at the level of the occipital condyle. Diagnosis of primary brain tumor was made so she was operated twice with incomplete tumor resection. The pathological study was confirmatory of a metastatic lesion of thyroid carcinoma. A total thyroidectomy with resection of a papillary cancer of the follicular variant was performed. Then, she was successfully treated with small repetitive radioiodine amounts for a total accumulated dose of 325 mCi <sup>131</sup>I, with a long-term survival.

**Key words:** brain metastases, papillary thyroid cancer, radioiodine therapy

El cáncer de tiroides es la forma más frecuente de malignidad endocrina, el tipo papilar representa alrededor del 85% de todos los tumores malignos tiroideos. Su diagnóstico y tratamiento correctos permiten una supervivencia a largo plazo en más del 90-95% de los pacientes<sup>1</sup>. Sin embargo, en alrededor del 8-10% de las personas afectadas, se observan metástasis a distancia, con localizaciones cerebrales que ocurren en aproximadamente 0.3-1.4% de todos los carcinomas de tiroides diferenciados<sup>2</sup>. La cirugía, la radioterapia y/o la terapia con yodo radiactivo son actualmente los medios habituales para tratar esos casos<sup>2, 3</sup>. No obstante, con algunas excepciones<sup>4</sup>, el pronóstico es generalmente malo, siendo los desenlaces fatales la regla en la mayoría de los casos.

Presentamos aquí un caso clínico de una metástasis cerebral de gran tamaño secundaria a un cáncer papilar de tiroides de la variante folicular, tratada exitosamente con pequeñas dosis repetidas de radioyodo, seguida de una supervivencia sin enfermedad de más de 10 años.

### Caso clínico

Una mujer de 65 años consultó en agosto de 2004 por diplopía en la mirada vertical que había aparecido un mes antes. La resonancia magnética mostró una gran masa a nivel del cóndilo occipital. Se realizó el diagnóstico de tumor cerebral primario y fue operada dos veces (septiembre de 2004 y enero de 2005), con resección tumoral incompleta. Un estudio de patología después de la segunda operación confirmó una lesión metastásica de carcinoma de tiroides, positiva para tiroglobulina y factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1), y negativa para p53. Luego fue derivada en febrero de 2005 para evaluar la terapia adicional. Un examen médico mostró una paciente obesa clínicamente eutiroidea; a la palpación, se percibió un istmo tiroideo irregular moderadamente agrandado (peso estimado 30-35 g); no se encontraron adenopatías cervicales. La presión arterial fue de 190/110 mmHg, frecuencia

Recibido: 3-IV-2020

Aceptado: 26-V-2020

**Dirección postal:** Oscar D. Bruno, Fundación de Endocrinología, Laprida 1898 PB "H", 1425 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: bodomingo@intramed.net

cardíaca regular a  $96 \times \text{min}$ . El peso era de 75 kg, la altura de 148 cm y el índice de masa corporal 34.

La resonancia magnética (MRI) se realizó cinco meses después del segundo procedimiento neuroquirúrgico y mostró una masa de 37.7 mm en la confluencia de los lóbulos parietal, temporal y frontal derecho (Fig. 1A). Un ultrasonido de tiroides reveló la presencia de dos nódulos en el lóbulo derecho (15.8 y 12.3 mm) y uno en el lóbulo izquierdo (11.0 mm) acompañado de múltiples nódulos pequeños ( $< 5 \text{ mm}$ ); sin ecografía cervical sospechosa de ganglios linfáticos patológicos. Los estudios de sangre mostraron concentraciones normales de hormonas tiroideas con un valor de TSH de  $0.90 \mu\text{U/ml}$  (vn  $0.27\text{-}4.20$ ), el hallazgo más notable fue la gran concentración de tiroglobulina sérica ( $2.300, 3.000$  y  $5.250 \text{ ng/ml}$ ; vn:  $1\text{-}55$ ) en tres ocasiones diferentes, con anticuerpos anti-tiroglobulina (ATG) negativos. La tomografía computarizada torácica fue normal. Una exploración con  $^{131}\text{I}$  mostró una captación tiroidea normal sin captación a nivel intracraneal. Se realizó una tiroidectomía total y resección de ganglios linfáticos recurrentes bilaterales en marzo de 2005. La histopatología confirmó un cáncer papilar de la variante folicular en el nódulo más grande, el derecho; los ganglios linfáticos fueron negativos para metástasis.

Se descartó la administración de una dosis elevada de  $^{131}\text{I}$  por considerarla riesgosa<sup>5</sup>, por lo tanto, se decidió proceder con una dosis más baja de 25 mCi, bajo terapia con glucocorticoides (metilprednisona  $40 \text{ mg/día}$ ), sin complicaciones (mayo de 2005). Una exploración obtenida 4 días después mostró una alta captación ( $14\%$ ) de  $^{131}\text{I}$  a nivel de la metástasis con una relación metástasis/cuello de  $33/1$  (Fig. 2). Luego de 4

semanas, experimentó una mejoría progresiva y resolución total de la diplopía. Recibió dos dosis adicionales de 50 mCi de  $^{131}\text{I}$ , 10 y 24 semanas después de la primera dosis terapéutica (julio y noviembre de 2005, respectivamente). En octubre de 2005, la resonancia magnética mostró una reducción sustancial de la masa (Fig.1B). La captación de la metástasis de yodo radioactivo se redujo al 5% de la dosis administrada. Fue tratada con dos dosis adicionales de 75 mCi de  $^{131}\text{I}$  durante el año 2006 (febrero y julio): la última administración de yodo radioactivo de 50 mCi, en julio de 2007. Cada dosis se administró después de suspender el tratamiento con l-T4 durante al menos 2 semanas y siempre que el nivel de TSH fuera superior a  $30 \text{ mUI/ml}$ . La dosis total acumulada de  $^{131}\text{I}$  fue de 325 mCi durante un poco más de dos años. Después de ello, la evolución clínica transcurrió sin incidentes; los controles clínicos se limitaron a ligeros ajustes de la dosis sustitutiva de levotiroxina que se mantuvo lo suficientemente alta como para reducir los niveles de TSH por debajo de  $0.20 \mu\text{U/ml}$  durante los primeros 5 años y, posteriormente, en la parte inferior del rango normal debido al aumento conocido de riesgo de fibrilación auricular en pacientes mayores. Los niveles séricos de tiroglobulina se mantuvieron bajos a  $1.7 \text{ ng/ml}$ , dentro del rango esperado para pacientes tiroidectomizados ( $<3.0 \text{ ng/ml}$ ), junto con ATG negativos. La última resonancia magnética cerebral realizada en febrero de 2012 no mostró evidencia de tumor, sino una imagen similar a una cicatriz (Fig. 1C). En octubre de 2012 se colocó un marcapasos cardíaco debido al hallazgo de bradicardia extrema ( $32$  latidos por minuto), por lo que las resonancias magnéticas ya no eran factibles. En consecuencia, decidimos realizar solo un seguimiento clínico

Fig. 1.— Cambios de la metástasis cerebral en resonancia magnética de julio 2004 (A), a octubre 2005 (B) y a febrero 2012 (C)

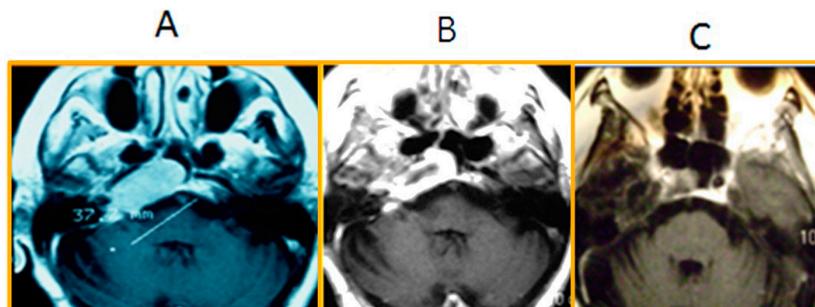
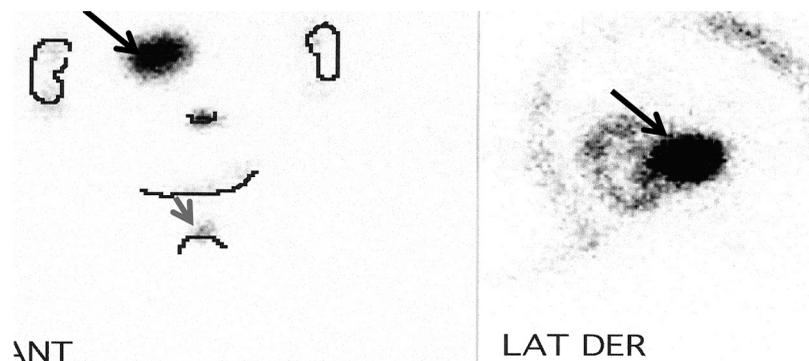


Fig. 2.— Centellograma con  $^{131}\text{I}$  después de la tiroidectomía. Las flechas negras indican la metástasis cerebral en cortes frontal y lateral; la flecha gris indica un pequeño remanente tiroideo post-quirúrgico.



y de laboratorio. La última evaluación hormonal realizada en noviembre de 2013 mostró TSH 0.87  $\mu$ IU/ml, tiroxina libre (f-T4) 1.0  $\mu$ g/dl, ATG negativos y tiroglobulina (Tg) 0.85 ng/ml (vn: 1.6-55.0).

Consideramos que la paciente estaba en remisión y decidimos no realizar estudios de imágenes por TC debido a su excelente estado clínico; ella también vivía lejos del hospital y le resultaba difícil viajar debido a su condición artrítica. Sin embargo, nos mantuvimos en contacto con ella y doce años después de su primera consulta, a la edad de 77 años falleció debido a una insuficiencia cardíaca no relacionada con su cáncer de tiroides, más de diez años después del diagnóstico de metástasis cerebral de cáncer de tiroides.

## Discusión

Las metástasis cerebrales son un hallazgo poco común en la evolución del cáncer diferenciado de tiroides. En esta variante del cáncer, el tipo folicular es más propenso a dar metástasis extra-cervicales ya que la expansión está mediada por la vía vascular con células cancerosas transmitidas por la sangre que se dirigen a pulmones, huesos y cerebro, en ese orden de frecuencia. Las metástasis cerebrales generalmente ocurren en pacientes mayores con enfermedad más avanzada y se asocian con un mal pronóstico<sup>6</sup>. La resección quirúrgica y la radioterapia estereotáctica son los pilares de la terapia para las metástasis del SNC, mientras que la terapia con yodo radiactivo se puede considerar si las mismas concentran yodo. La cirugía para reseccionar metástasis cerebrales ha sido recomendada como el tratamiento primario<sup>5</sup> pero fue ineficaz en el presente caso. Por lo tanto, se analizó la indicación de la terapia con yodo radiactivo, pero los especialistas en medicina nuclear se mostraron reacios a emplear la dosis terapéutica alta recomendada de <sup>131</sup>I (200 mCi) ya que, en vista del tamaño de la lesión, temían el desarrollo de un edema cerebral significativo que pudiera poner en peligro la vida de la paciente<sup>5</sup>. Si se considera la terapia con yodo radiactivo con dosis alta habitual, se sugiere radioterapia previa y terapia concomitante con glucocorticoides para minimizar los efectos de un posible aumento inducido por tirotrópina en el tamaño del tumor y la respuesta inflamatoria, pero esto constituye una recomendación débil basada en evidencia de baja calidad<sup>1</sup>. Alternativamente, se pueden emplear técnicas de dosimetría de radioyodo, para reducir la exposición a la radiación de la médula sanguínea y el daño pulmonar, pero requieren mucho tiempo y pruebas sofisticadas. A pesar de algunas evidencias publicadas recientemente, que proponen métodos simplificados de dosimetría<sup>7</sup>, esta metodología no se utilizaba en nuestro país en el momento en que se diagnosticó a nuestro paciente. Recientemente se ha publicado una revisión exhaustiva de la experiencia en el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de tiroides con inhibidores de la tirosina quinasa<sup>2</sup>.

En el presente caso, el tumor fue diagnosticado como cáncer papilar de tiroides de la variante folicular que se comporta de manera variable, dependiendo del predominio de elementos papilares o foliculares. No se encontraron ganglios cervicales metastásicos, lo que favorece la hipótesis de expansión por vía sanguínea del tumor. Los tumores variantes foliculares pueden albergar mutaciones RAS o BRAF V600E, similares a los carcinomas papilares clásicos<sup>8</sup>. Desafortunadamente, no pudimos investigar las características moleculares del tumor.

Otros autores ya han informado sobre la supervivencia a largo plazo y la remisión de pacientes con metástasis cerebral<sup>4, 9</sup>. La importancia de la presente observación clínica consiste en que, en algunos casos, es posible tratar las metástasis cerebrales de cáncer diferenciado de tiroides con pequeñas dosis iterativas de radioyodo, evitando así los efectos secundarios no deseados de las dosis más altas.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid Cancer Task Force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid* 2017; 27: 481-3.
2. Gomes-Lima CJ, Wu D, Rao SN, et al. Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma: prevalence current therapies, and outcomes. *J Endocr Soc* 2018; 3: 359-71.
3. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Long-term follow-up of the therapeutic outcomes for papillary thyroid carcinoma with distant metastasis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1063.
4. Miranda ER, Padrão EL, Silva BC, De Marco L, Sarquis MS. Papillary thyroid carcinoma with brain metastases: an unusual 10-year-survival case. *Thyroid* 2010; 20: 657-61.
5. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years; *Cancer* 2003; 98: 356-62.
6. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3637-42.
7. Van Nostrand D, Atkins F, Moreau S, et al. Utility of the radioiodine whole-body retention at 48 hours for modifying empiric activity of <sup>131</sup>I-iodine for the treatment of metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19: 1093-8.
8. Kim M, Jeon MJ, Oh HS, et al. BRAF and RAS mutational status in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive subtype of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma in Korea. *Thyroid* 2018; 28: 504-10.
9. Vrachimis A, Schmid KW, Jürgens H, Schober O, Weckesser M, Riemann B. Cerebral metastases from thyroid carcinoma-complete remission following radioiodine treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 861-6.