







Caso clínico

Terapia escalonada con lenvatinib en un paciente con carcinoma papilar de tiroides después de suspenderse por un efecto adverso severo

Daisy Buenaventura-Collazos ¹, Carolina Aguilar Londoño ², Natalia Aristizábal-Henao ^{2, 3, 4}, José Torres-Grajales ^{2, 4, 5}, Johnayro Gutiérrez Restrepo ^{6, 7}

¹Clínica DIME, Cali, Colombia

²Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

³Universidad CES, Medellín, Colombia

⁴Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

⁵Endocrino Centro de Estudios Hormonales S. A., Medellín, Colombia

⁶Clínica Somer, Medellín, Colombia

⁷Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Buenaventura-Collazos D, Aguilar Londoño C, Aristizábal-Henao N, Torres-Grajales J, Gutiérrez Restrepo J. Terapia escalonada con lenvatinib en un paciente con carcinoma papilar de tiroides, después de suspenderse por un efecto adverso severo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(2):e934. <https://doi.org/10.53853/encr.12.2.934>

Recibido: 03/Febrero/2025

Aceptado: 13/Mayo/2025

Publicado: 26/Junio/2025

Resumen

Introducción: el lenvatinib pertenece al grupo farmacológico de los inhibidores de tirosina quinasa y fue aprobado en el año 2015 para tratar el cáncer de tiroides localmente avanzado o metastásico en progresión, refractario al tratamiento con yodo 131 (I-131).


Objetivo: presentar la reintroducción escalonada del lenvatinib para cáncer de tiroides metastásico refractario al I-131, después de suspensión por un evento adverso grave, logrando una respuesta imagenológica favorable con una dosis más baja de la usualmente recomendada.

Presentación del caso: mujer de 65 años con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides metastásico, yodorrrefractario, que, por intolerancia a sorafenib, requirió cambio de terapia a lenvatinib con dosis iniciales habituales, sin embargo, por efecto adverso severo fue suspendido y posteriormente reiniciado de manera escalonada, con lo que, a un año y medio después del uso de la dosis máxima tolerada, presentó una respuesta parcial en imágenes.

Discusión y conclusión: los efectos adversos del uso de lenvatinib suelen requerir suspensión del medicamento o disminución de su dosis de manera temporal. Diferentes estudios han demostrado una relación dosis dependiente, tanto de los desenlaces clínicos como de los eventos adversos. No existe un consenso en la manera de reinicio o escalonamiento de la dosis de lenvatinib después de un efecto adverso, sin embargo, es fundamental que esto

Destacados

- El presente caso clínico permite visualizar el uso de lenvatinib para carcinoma de tiroides avanzado refractario a I-131 en el mundo real. También permite observar cómo resulta enfrentarse a sus efectos adversos, la necesidad de su suspensión frente a la severidad de estos, pero al mismo tiempo la necesidad de reiniciar su uso en cuanto el efecto adverso se controle, de una manera paulatina y supervisada, para llevar un balance adecuado entre los riesgos y beneficios de su uso.
- Cuando se usa lenvatinib, es necesario conocer que, por su mecanismo de acción de inhibición de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular 1-3, tiene una alta tasa de efectos adversos, principalmente a nivel cardiovascular, en específico la elevación de las cifras de presión

 **Correspondencia:** Daisy Carolina Buenaventura Collazos, avenida 5 norte #20N-75, cuarto piso, Consulta Externa, Clínica DIME, Cali (Valle del Cauca), Colombia. Correo-e: dra.daisybuenaventura@gmail.com

se lleve a cabo de manera individualizada y con un equipo multidisciplinario, considerando los riesgos y beneficios para alcanzar la dosis máxima tolerada.

Palabras clave: neoplasias tiroideas, carcinoma papilar de tiroides, inhibidor de la tirosina quinasa, dosificación, dosis máxima tolerada, casos clínicos.

arterial. Siendo mandatorio, desde antes de su uso, garantizar el control adecuado de la presión arterial en los pacientes y continuar su monitorización y ajustes farmacológicos, necesarios a lo largo de la terapia.

- Al reiniciar una terapia con lenvatinib después de un efecto adverso, se debe intentar llevar al paciente nuevamente a una dosis de 24 mg al día, con la cual se logra el máximo beneficio; sin embargo, en muchas ocasiones esta dosis conlleva nuevamente al mismo o a otro efecto adverso, por lo que se debe garantizar que se alcance, de manera progresiva, la dosis máxima tolerada.

Lenvatinib dose-escalation therapy in a patient with papillary thyroid carcinoma after discontinuation due to a severe adverse event

Abstract

Background: Lenvatinib belongs to the pharmacological group of tyrosine kinase inhibitors and was approved in 2015 for the treatment of locally advanced or metastatic progressive thyroid cancer that is refractory to iodine-131 (I-131) therapy.

Purpose: To present a stepwise reintroduction of lenvatinib for metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer, after discontinuation due to a serious adverse event, achieving a favorable radiologic response with a lower-than-usually-recommended dose.

Case presentation: A 65-year-old woman with a diagnosis of metastatic papillary thyroid cancer, refractory to iodine, who required a change in therapy to Lenvatinib due to intolerance to sorafenib. Although she initially received the usual starting doses, the treatment was suspended due to a severe adverse effect. It was later restarted in a stepwise manner, leading to a partial imaging response a year and a half after reaching the maximum tolerated dose.

Discussion: The adverse effects of Lenvatinib often require temporary suspension or dose reduction. Various studies have demonstrated a dose-dependent relationship between clinical outcomes and adverse events.

Conclusion: There is no consensus on how to restart or titrate Lenvatinib doses after an adverse effect. However, it is essential that this process be individualized and managed by a multidisciplinary team, considering the risks and benefits to achieve the maximum tolerated dose.

Keywords: Thyroid Neoplasms, Thyroid Cancer, Papillary, Tyrosine Kinase Inhibitors, Dosage, Maximum tolerated dose, Case Reports.

Highlights

- This clinical case provides insight into the real-world use of Lenvatinib for advanced I-131-refractory thyroid carcinoma, highlighting the challenges of managing its adverse effects, the necessity of temporary suspension due to their severity, and the importance of restarting treatment once the adverse effects are controlled. This process should be gradual and closely monitored to maintain an appropriate balance between risks and benefits.
- When using Lenvatinib, it is essential to understand that its mechanism of action, which involves inhibiting vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR 1-3), leads to a high rate of adverse effects, primarily cardiovascular, particularly elevated blood pressure. Therefore, ensuring proper blood pressure control before initiating treatment and maintaining continuous monitoring and necessary pharmacological adjustments throughout therapy is mandatory.
- When restarting Lenvatinib therapy after an adverse effect, the goal should be to gradually return the patient to a dose of 24 mg per day, as this provides the maximum therapeutic benefit. However, in many cases, this dose may lead to the recurrence of the same or different adverse effects. Therefore, it is crucial to progressively reach the maximum tolerated dose.

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más frecuente, representa más del 80,0% de los cánceres tiroideos bien diferenciados (1) y, aunque se caracteriza por tener un curso estable y una baja tasa de mortalidad (2-3), un pequeño porcentaje (en especial cuando se presenta con alguna de las variantes de alto riesgo, como esclerosante difusa, células altas, células columnares, sólidas y con forma de tachuela) puede asociarse a altas tasas de recurrencia y metástasis (4-5), pérdida de la avidéz por el yodo radioactivo (I-131) y menor tasa de supervivencia (6). Ante estos últimos escenarios, las guías recomiendan terapia con inhibidores de la tirosina quinasa (*ITK*, según sus siglas en inglés) (7-8), encontrándose en este grupo el lenvatinib, fármaco que impide la angiogénesis tumoral mediante la inhibición de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (9).

Estudios sobre el lenvatinib han demostrado una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de tiroides inoperable (10-11); sin embargo, se asocia a múltiples efectos secundarios (12), que pueden llevar a la suspensión total del fármaco o al uso de este en dosis menores a las recomendadas.

En este caso se presenta la evolución clínica e imagenológica, como la continuación del caso publicado en el año 2023 (13), de una paciente que desarrolló un efecto adverso severo (encefalopatía posterior reversible o *PRES*, por sus siglas en inglés) asociado al uso de lenvatinib, lo que llevó a la suspensión del tratamiento y la necesidad de un manejo enfocado en el control de sus cifras de tensión arterial, vigilancia neurológica y reincorporación paulatina del lenvatinib.

Dada la escasa información sobre el cómo reintroducir este tipo de fármacos ante un efecto adverso severo y si hay beneficio clínico al usar dosis menores a las recomendadas, en este caso clínico se describe cómo, tras la resolución completa del evento adverso, fue posible reintroducir el fármaco bajo un monitoreo estricto, evaluando la tolerancia y realizando un incremento gradual de la dosis, donde se logró, a largo plazo

(un año y medio después de la suspensión), que la paciente presentara una mejoría significativa en la respuesta imagenológica, a pesar de no haber alcanzado la dosis óptima de 24 mg diarios.

Presentación del caso

Paciente femenina de 65 años con antecedentes de hipertensión arterial, obesidad, hiperparatiroidismo normocalcémico, síndrome depresivo y carcinoma papilar de tiroides, diagnosticado a sus 51 años, manejado con tiroidectomía total, vaciamiento ganglionar y terapia con I-131, con estadificación inicial de T4aN1bM0.

Durante el seguimiento, la paciente desarrolló metástasis pulmonares, inicialmente yodocaptantes, por lo que al noveno año del diagnóstico tenía una dosis acumulada de I-131 de 550 mCi, tras la cual presentó criterios de yodorrefractoriedad y se inició sorafenib de 800 mg/día. Posteriormente, requirió ajuste de dosis a 400 mg/día a los seis meses por síndrome mano-pie y diarrea, ambos de grado 2; luego se aumentó la dosis, fluctuando entre 600 y 800 mg/día, según tolerancia a los efectos adversos, sin embargo, tuvo progresión en número y actividad metabólica de las lesiones pulmonares, aparición de nuevas lesiones mediastinales y cervicales, y ascenso progresivo de la tiroglobulina, por lo que se indicó cambio de terapia a lenvatinib, que solo fue posible comenzar cuatro años después, debido a problemas administrativos y dudas de la paciente respecto al cambio de terapia, barreras resueltas tras la ocurrencia de un derrame pleural maligno izquierdo con necesidad de decorticación, pleurodesis y hospitalización prolongada por sobreinfección.

La dosis inicial de lenvatinib fue de 24 mg/día y, tras cuatro semanas desde su inicio, la paciente presentó un síndrome de encefalopatía posterior reversible, con necesidad de hospitalización y suspensión del medicamento. Un mes después del egreso, se reinició lenvatinib a dosis de 10 mg/día. En el control de los tres meses siguientes, la paciente continuaba asintomática, con tiroglobulina en descenso, monitoreo ambulatorio de presión arterial en metas y resonancia magnética (RM) cerebral contrastada

con resolución completa del *PRES*, por lo que se indicó aumentar la dosis del lenvatinib a 14 mg/día, pero solo fue posible llevar a 12 mg, dada la ausencia de disponibilidad de tabletas de 10 mg. En los controles siguientes se hicieron ajustes a la terapia antihipertensiva para lograr el control de las cifras de presión arterial, llegando a requerir un total de cuatro antihipertensivos (valsartán, hidroclorotiazida, espironolactona y nifedipino). Con el aumento de dosis a 24 mg de lenvatinib al día, se presentó diarrea como efecto adverso, que tuvo mejoría parcial con uso de antidiarreicos.

Durante los seguimientos se intentó aumentar gradualmente el medicamento, siendo tolerado solo hasta los 16 mg al día (tabla 1), principalmente por la dificultad en el control de las cifras de presión arterial, logrando una respuesta parcial medida por el método *RESIST* (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) en las imágenes de seguimiento (tabla 1 y figura 1). 36 meses después del comienzo de la terapia con lenvatinib, la paciente presentó un nuevo cuadro de neumonía asociada a derrame pleural complicado, y, finalmente, falleció a causa del proceso infeccioso.

Tabla 1. Resumen de respuestas bioquímica e imagenológica, y cambio de dosis de lenvatinib según estas respuestas y la tolerancia a los efectos secundarios en cada consulta de seguimiento

Fecha	Tg (ng/dl) 0-64,1	AntiTg (IU/ml) 0-4,11	TSH (uIU/ml)	Lesiones en PET/CT 18FDG	Ajuste de dosis de lenvatinib
08/02/2022				Progresión	Inicio: 24 mg
20/04/2022					Suspensión
17/06/2022	772	1,05	0,04		Reinicio: 10 mg
08/08/2022	169,49	1,11	0,02		14 mg
12/12/2022				Respuesta parcial	12 mg
26/07/2023	806,62	1	0,15		12 mg
16/11/2023				Respuesta parcial	12 mg
23/01/2024	837,15	0,94	2,9	Respuesta parcial	16 mg

Nota. AntiTg: antitiroglobulina; FDG: 18 fluorodeoxiglucosa; mg: miligramos; PET/CT: siglas en inglés para tomografía computarizada con emisión de positrones; Tg: tiroglobulina; TSH: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Se presenta el caso de una paciente con antecedente de cáncer papilar de tiroides de alto riesgo, que durante su evolución desarrolló metástasis pulmonares y óseas, cumplió criterios de yodorrrefractoriedad, requiriendo el uso de ITK.

Los primeros cuatro años se trató con sorafenib, a pesar del cual hubo progresión de las lesiones, por lo que se dio manejo de segunda línea con lenvatinib. Con esta terapia, desarrolló un *PRES*, por lo que fue necesario la suspensión de este medicamento. Un mes después, se reintrodujo el lenvatinib a dosis bajas, pero con un aumento

progresivo de la dosis, y con un monitoreo estricto de las cifras de tensión arterial y los síntomas neurológicos se logró continuar la terapia. Un año y medio después, la dosis máxima tolerada fue de 16 mg/día, obteniendo una respuesta parcial, con una disminución de la carga tumoral del 80,0%, de acuerdo con el estudio de tomografía computarizada con emisión de positrones (*PET/CT*, según sus siglas en inglés), sin embargo, se tuvo un desenlace fatal ante una complicación infecciosa.

Tanto sorafenib como lenvatinib son *ITK* aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medication Agency), como terapias iniciales para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides localmente avanzado o yodorrrefractarios. No existen ensayos clínicos controlados que los comparen directamente, pero en sus estudios de fase 3, donde cada uno tiene placebo como comparador, lenvatinib presentó un promedio mayor de supervivencia libre de enfermedad: el sorafenib fue de 10,8 meses vs. 5,8 meses con el placebo ($HR=0,59$; IC 95%=0,45-0,76; $P<0,0001$) (14) y el lenvatinib fue de 18,3 meses vs. 3,6 meses con el placebo ($HR=0,21$; IC 99%=0,14-0,31; $P<0,0001$) (11). Esta respuesta fue similar a lo evidenciado por Kim *et al.*, en su estudio observacional retrospectivo, que comparó el tiempo libre de progresión de la enfermedad (TLP) entre lenvatinib y sorafenib como primera línea de manejo, en el cual los resultados favorecieron al primer fármaco (35,5 vs. 13,3 meses; $P=0,001$) (15).

Se deben tener en cuenta las características individuales de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides avanzado yodorrrefractarios, candidatos a manejo con *ITK*, al momento de escoger el agente de primera línea, considerando el perfil de efectos adversos de cada molécula, reconociendo que el monitoreo estricto es la clave para evitar la ocurrencia de eventos secundarios graves.

En pacientes con metástasis pulmonares, como ocurrió con el presente caso, el tratamiento con lenvatinib demostró una mayor supervivencia en este grupo, especialmente entre 1 y 2 cm de diámetro. La supervivencia global en promedio

fue de 44,7 meses con lenvatinib vs. 33,1 meses con placebo ($HR=0,63$; IC 95%=0,47-0,85; $P=0,0025$) (16).

Se ha demostrado una relación directamente proporcional entre la dosis de lenvatinib y la intensidad en la respuesta de reducción tumoral (17-18). En el estudio de Brose (18), al comenzar la terapia con 24 mg de lenvatinib y compararla con una dosis de 18 mg, la tasa de respuesta objetiva fue del 57,3% en comparación con un 40,3%, respectivamente, sin que se presentara una diferencia significativa en efectos adversos; sin embargo, en otros casos, los efectos adversos también fueron más frecuentes a dosis mayores y en las primeras 12 semanas de uso del medicamento (19). En el estudio SELECT, la dosis inicial de lenvatinib fue de 24 mg al día; durante el seguimiento, el 82,4% de los pacientes requirieron discontinuar el medicamento y el 67,0% tuvo una disminución de la dosis debido a la presencia de algún efecto adverso, entre los más comunes estuvieron: hipertensión arterial, fatiga, rash cutáneo y diarrea (11). La recomendación en dicho caso fue iniciar a la dosis máxima de 24 mg al día y disminuirla según tolerancia, con ajustes graduales de: 20 mg, 14 mg y hasta 10 mg al día (20) o suspender en caso de efectos adversos hepáticos, renales, gastrointestinales, hipertensivos o hemorrágicos de grados 3 o 4, prolongación del QT mayor de 500 ms, eventos trombóticos o *PRES* de cualquier grado (21).

El tiempo de reinicio del lenvatinib cuando se suspende por efectos adversos también es importante. En un análisis post hoc del estudio SELECT, realizado por Tahara *et al.* (22), se encontró que en aquellos pacientes que requirieron suspensión de la terapia con lenvatinib debido a toxicidad (eventos grado 3 o grado 2 intolerables), el tiempo de suspensión de la medicación tuvo influencia en la tiempo de TLP. Así, en aquellos pacientes con tiempos cortos de suspensión (<10% del tiempo total de duración del tratamiento), el hazard ratio (HR) del TLP fue de 0,14 (IC 95%=0,09-0,2) y en los que tenían un tiempo largo de suspensión (>10%), el HR fue de 0,31 (IC 95%=0,22-0,43).

En este último grupo, el TLP fue de 12,8 meses, mientras que el de menor duración de la

suspensión no se había logrado al momento del análisis final. La paciente del presente caso tuvo un tiempo de suspensión de aproximadamente el 8,0% (relación entre los días suspendidos y los días totales de tratamiento), estando de acuerdo con la conclusión de este estudio, donde suspensiones menores al 10,0% tienen un mejor TLP y donde se superó el promedio de los meses libres de progresión del grupo que tuvo mayor tiempo de suspensión, siendo en esta paciente de 23,5 meses.

Aunque no existe consenso en la forma de reiniciar o escalar la dosis de lenvatinib después de un efecto adverso, los diferentes reportes son enfáticos en reiniciar el tratamiento y aumentar la dosis de manera individualizada y con un equipo multidisciplinario, considerando los riesgos y beneficios (23-27). En la paciente del presente caso hubo dificultades en la entrega de la medicación por parte de su aseguradora de salud, lo que dificultó la transición a las dosis usuales que se recomiendan en la literatura, lo cual, sumado a la persistencia de efectos adversos, en especial respecto al control de la presión arterial, generaron que la dosis máxima lograda fuera de 16 mg.

Respecto al reinicio de la terapia en el caso específico del evento adverso *PRES*, la guía de efectos adversos de Lenvima® recomienda el reinicio una vez el síntoma neurológico se haya revertido, pero no hay especificación sobre la necesidad de tener una resolución completa del *PRES* en la imagen cerebral (25).

En dos casos clínicos donde se presentó *PRES* asociado a lenvatinib en carcinoma anaplásico de tiroides reiniciaron el medicamento una vez hubo mejoría, tanto de los síntomas neurológicos, como desaparición completa en la resonancia cerebral de los signos de *PRES* y, en un caso, estas dos situaciones ocurrieron a la semana (26) y en el

otro a los dos meses (27). Al momento de esta revisión no existían otros casos clínicos donde se evaluara la reincorporación del lenvatinib después de este efecto adverso particular en el contexto de un carcinoma diferenciado de tiroides, sin embargo, está descrita la suspensión y el reinicio escalonado de este medicamento en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que han presentado otros efectos adversos, como lo describe la cohorte de Masaki *et al.* (28), en la cual 33 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, tratados con lenvatinib, presentaron 70 episodios de escalonamiento, observando que los aumentos de dosis se realizaron entre 1,4 y 64,8 meses después del inicio (promedio de 12,3 meses), pasando de dosis iniciales de entre 4 y 16 mg al día (promedio de 8,6 mg) a dosis de entre 6 y 24 mg al día (promedio de 11,4 mg), guiado por la duplicación de la tiroglobulina sérica. Una vez se realizó el aumento de dosis, el 82,0% de los pacientes tuvieron una disminución del doblaje de esta y el 18,0% persistió en positiva (la mitad de los participantes con niveles en descenso), por lo que se consideró que el escalonamiento de la terapia fue exitoso en el 91,0% de los casos y durante el cual no se presentaron efectos adversos intolerables.

En el presente caso se logró reinicio y aumento progresivo de la dosis, después de un mes de suspensión, cuando la paciente tuvo resolución de los síntomas neurológicos y de los cambios de *PRES* en la resonancia cerebral, hasta lograr una dosis de 16 mg diarios, con un adecuado control de las cifras tensionales y una respuesta parcial de la enfermedad metastásica pulmonar hasta el último *PET/CT* realizado, similar a lo encontrado en la cohorte mencionada. En la figura 1 se demuestra la mejoría tomográfica con el uso de lenvatinib.

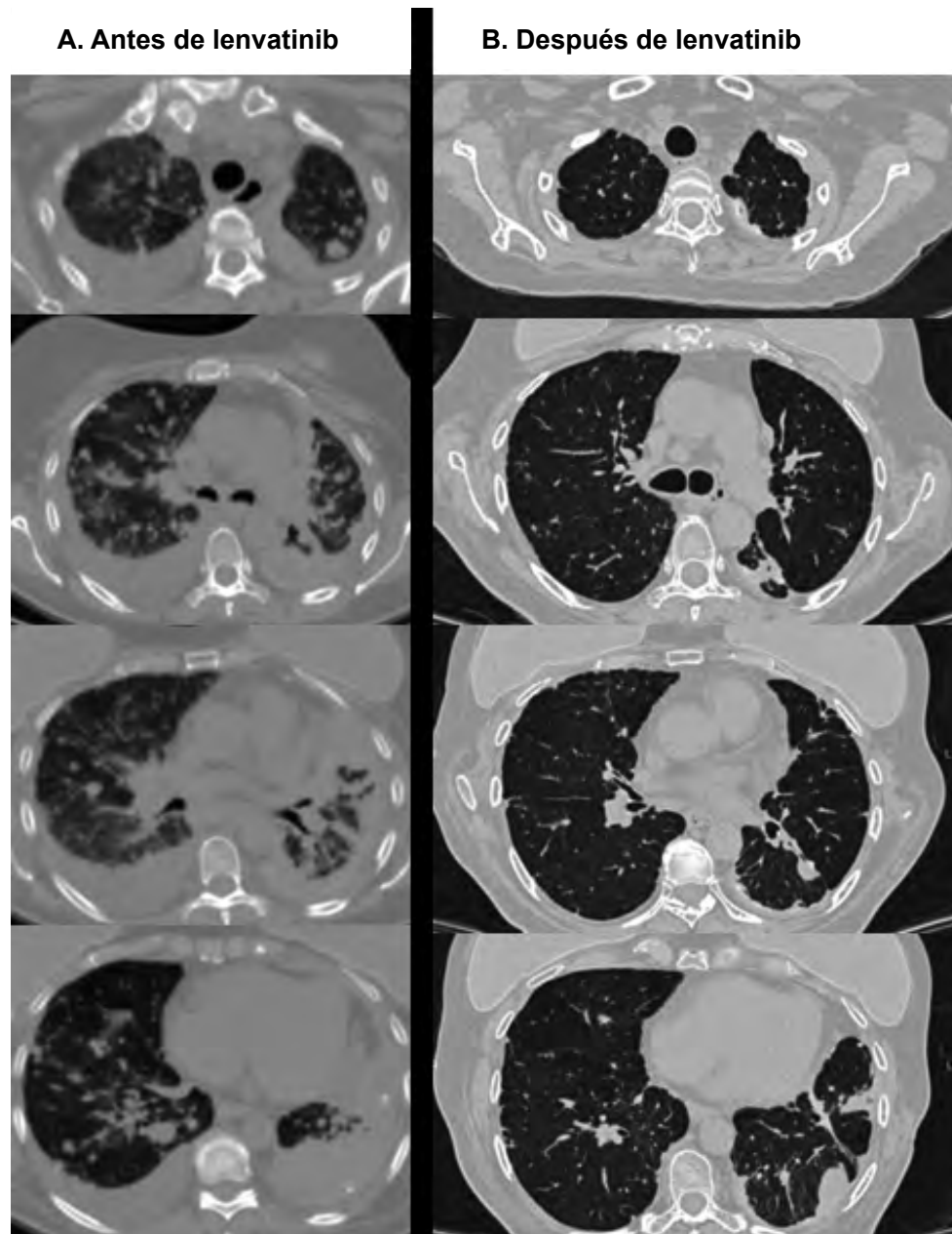


Figura 1. **1A.** Compromiso pulmonar visualizado en tomografía computarizada simple, antes de iniciar terapia con lenvatinib. **1B.** Cambio del compromiso pulmonar visualizado en tomografía computarizada simple a los 24 meses de haber iniciado la terapia con lenvatinib

Fuente: tomadas del archivo clínico, con autorización.

Conclusiones

El lenvatinib es la terapia de primera línea en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides avanzado o la segunda línea tras la progresión con sorafenib en los pacientes con tumores

inoperables o refractarios al I-131; sin embargo, por su mismo mecanismo de acción de inhibición de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular 1-3, tiene una alta tasa de efectos adversos asociados, principalmente cardiovasculares y específicamente por elevación

de las cifras de presión arterial. Cuando se presentan estos, según el grado, se debe disminuir la dosis o suspender la terapia, y después de su resolución, considerar reintroducirlo de manera paulatina evaluando tolerancia. En general, se debe intentar llevar al paciente nuevamente a una dosis de 24 mg al día, con la cual se logra el máximo beneficio. Si esto no es posible, se debe tratar de llegar a la máxima dosis tolerada. En este caso clínico, se evidenció una manera exitosa de reintroducción de la medicación tras un efecto adverso grave, con adecuada tolerancia y logrando una respuesta estable de la enfermedad al año y medio de seguimiento. Posteriormente, la paciente falleció debido a un proceso infeccioso sobreagregado.

Contribución de los autores

Daisy Carolina Buenaventura Collazos: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición; Carolina Aguilar Londoño: conceptualización, análisis formal, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición; Natalia Aristizábal Henao: conceptualización, análisis formal, metodología, escritura, correcciones del arbitraje y de edición, y supervisión; José Luis Torres Grajales: conceptualización, análisis formal, metodología, escritura, correcciones del arbitraje y de edición, y supervisión; Jhonayro Gutiérrez Restrepo: conceptualización, curaduría de los datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición, y supervisión.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Implicaciones éticas

Al redactar el caso clínico, se tuvieron en cuenta consideraciones éticas fundamentales para garantizar la confidencialidad y el respeto por la autonomía de la paciente. Se omitieron datos identificativos y se utilizó un lenguaje anónimo para proteger su privacidad. Además, se obtuvo el consentimiento informado de la paciente durante las consultas médicas de seguimiento, antes de su fallecimiento, y se obtuvo aval por parte del comité de ética de la institución para la publicación del caso. Finalmente, se respetaron los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia, asegurándose de que el caso contribuyera al avance del conocimiento médico y mejorara la atención a pacientes con condiciones similares.

Referencias

- [1] Lamartina L, Leboulleux S, Terroir M, Hartl D, Schlumberger M. An update on the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(11):R597-610. <https://doi.org/10.1530/erc-19-0294>
- [2] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-48. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>
- [3] Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, *et al.* Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(10):1015-20. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1442>
- [4] Lee JS, Lee JS, Yun HJ, Kim SM, Chang H, Lee YS, *et al.* Aggressive subtypes of papillary thyroid carcinoma smaller than 1 cm. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1370-5. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac739>
- [5] Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*.

- 2023;30(2):e220293. <https://doi.org/10.1530/erc-22-0293>
- [6] Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):1–22. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.001>
- [7] Pitoia F, Jerkovich F, Trimboli P, Smulever A. New approaches for patients with advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *World J Clin Oncol.* 2022;13(1):9–27. <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i1.9>
- [8] Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, *et al.* Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856–83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
- [9] Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1573–604. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00007>
- [10] Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics.* 2014;8:129–39. <https://doi.org/10.2147/btt.s39381>
- [11] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406470>
- [12] Aydemirli MD, Kapiteijn E, Ferrier KRM, Ottevanger PB, Links TP, van der Horst-Schrivers ANA, *et al.* Effectiveness and toxicity of lenvatinib in refractory thyroid cancer: Dutch real-life data. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(2):131–8. <https://doi.org/10.1530/eje-19-0763>
- [13] Buenaventura DC, Vargas-Sierra H, Aristizabal-Henao N, Torres-Grajales JL, Aguilar-Londono C, Gutierrez-Restrepo J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as an Adverse Effect of Lenvatinib in a Patient with Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report. *Int J Endocrinol Metab.* 2023 Jul 29;21(3):e136900. <https://brieflands.com/articles/ijem-136900.html>
- [14] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, *et al.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319–28. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60421-9)
- [15] Kim M, Jin M, Jeon MJ, Kim EY, Shin DY, Lim DJ, *et al.* Lenvatinib compared with Sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid.* 2023;33(1):91–9. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0054>
- [16] Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, *et al.* Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2021;147:51–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.032>
- [17] Fukuda N, Toda K, Wang X, Ohmoto A, Hayashi N, Urasaki T, *et al.* Prognostic significance of 8 weeks' relative dose intensity of lenvatinib in treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer patients. *Endocr J.* 2021;68(6):639–47. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej20-0754>
- [18] Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de la Fouchardiere C, Hughes BGM, Gianoukakis AG, *et al.* A randomized study of Lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):776–87. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab731>

- [19] Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, *et al.* Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*. 2017;56(1):121–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1233-5>
- [20] European Medicines Agency. Lenvima. Annex I: Summary of Product Characteristics [internet]. Países Bajos: EMA. [citado 2025 may 10]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_en.pdf
- [21] Capdevila J, Newbold K, Licitra L, Popovtzer A, Moreso F, Zamorano J, *et al.* Optimisation of treatment with lenvatinib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:164–76. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.019>
- [22] Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, *et al.* Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:61–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.002>
- [23] Masaki C, Sugino K, Kobayashi S, Hosoi Y, Ono R, Yamazaki H, *et al.* Impact of lenvatinib on renal function: long-term analysis of differentiated thyroid cancer patients. *BMC Cancer*. 2021;21(1):894. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08622-w>
- [24] Masaki C, Sugino K, Saito N, Akaishi J, Hames KY, Tomoda C, *et al.* Efficacy and limitations of Lenvatinib therapy for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: real-world experiences. *Thyroid*. 2020;30(2):214–21. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0221>
- [25] Lenvima. Dosing and adverse reaction management guide. Estados Unidos: Lenvima; 2022.
- [26] Osawa Y, Gozawa R, Koyama K, Nakayama T, Sagoh T, Sunaga H. Posterior reversible encephalopathy syndrome after Lenvatinib therapy in a patient with anaplastic thyroid carcinoma. *Intern Med*. 2018;57(7):1015–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9593-17>
- [27] Khoury J, Funchain P. Posterior reversible encephalopathy syndrome during treatment with Lenvatinib (P4.018). *Neurology*. 2018;90(supl. 15). https://doi.org/10.1212/WNL.90.15_supplement.P4.018
- [28] Masaki C, Sugino K, Akaishi J, Hames KY, Tomoda C, Suzuki A, *et al.* Successful dose escalation of lenvatinib for thyroid cancer after disease progression. *Endocrine*. 2022;78(1):77–84. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03117-5>