



EDITORIAL

Terapia empírica con $I-131$: ¿sigue vigente?



Empirical treatment with $I-131$: is it still valid?

El diagnóstico y el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides ha mejorado y los criterios de curación son cada vez más estrictos. Uno de los principales cambios que se presentó en el diagnóstico fue un mayor uso de la ecografía preoperatoria, pues actualmente la mayoría de tumores son menores de 2 cm e incluso, a diferencia de lo que se describe en las series de pacientes diagnosticados en la década de los noventa^{2,3}, ahora el 50% de los casos son menores de 1 cm¹. El manejo quirúrgico también ha mejorado, puesto que después de la cirugía lleva una menor cantidad de tejido tiroideo residual. Estos factores han logrado valores cada vez más bajos de tiroglobulina (Tg) liberada medida antes de la terapia con yodo radiactivo (pre-ablación). Por ejemplo, el valor promedio de la Tg pre-ablativa en pacientes sin metástasis (ganglionares o a distancia) fue de $15,9 \pm 19,6$ ng/ml en un grupo de 370 pacientes tratados entre 1982 y 1994. En este estudio se determinó que un valor de 30,2ng/ml tuvo un valor predictivo negativo (VPN) de 94%⁴. Sin embargo, en un meta-análisis reciente que agrupa estudios entre 1996 y 2011, se encontró un VPN similar (92,2%) con punto de corte de Tg pre-ablativa menor a 10ng/ml⁵.

Adicionalmente, se ha demostrado que con el uso de dosis más bajas de Yodo-131 (30mCi)^{6,7} es posible lograr una terapia exitosa en los pacientes de riesgo intermedio de recurrencia^{8,9}, a quienes históricamente se les administraba dosis altas de yodo. Esta mejora se sustenta con: la presencia de Tg suprimida y estimulada menor de 1ng/ml; ultrasonografía de cuello sin evidencia de enfermedad y rastreo $I-131$ negativo a los 6 o 12 meses después de la terapia inicial.

Llamas y colaboradores en el trabajo publicado en esta edición, nos presentan un grupo seleccionado de pacientes seguidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides con persistencia de enfermedad neoplásica luego del tratamiento inicial. Esta situación de persistencia tumoral usualmente se ve en menos del 20% de los casos, según la tasa de éxito del tratamiento inicial reportadas en la literatura^{6,8-11} incluyendo un estudio del INC³.

Varios son los factores que hacen especial a este grupo de pacientes: el 60% de los casos tuvo un tamaño tumoral mayor

de 2 cm, y el tratamiento quirúrgico inicial no fue óptimo en todos, teniendo en cuenta que se requirió re-intervención quirúrgica en el 40% de los casos. Adicionalmente, una tercera parte de los pacientes tuvo Tg pre-ablativas mayores a 30ng/ml y solo 10% tuvo Tg pre-ablativa menor de 10ng/ml. En el 40% de los pacientes hubo captaciones en sitios diferentes al lecho en los rastreos postterapia inicial, indicando enfermedad residual. En cuanto al éxito de la terapia inicial, a pesar del uso de una dosis de 150mCi o más de $I-131$ en el 82,5% de los pacientes, la mayoría de ellos no cumplieron con criterios de respuesta completa en la evaluación posterior (62% con respuesta bioquímica incompleta y 25% adicional con respuesta estructural incompleta).

En este contexto, es esperado el alto porcentaje de rastreos postterapia empírica positivos descrito por Llamas, que alcanza un 60%, similar o ligeramente mayor a lo reportado en otros estudios^{10,12,13}.

Es llamativo que a pesar de la mejor resolución y mayor experiencia en los últimos años con el uso de la ultrasonografía, el 71% de los rastreos postterapia empírica fueron positivos en cuello y las lesiones no se detectaron previamente por ecografía, teniendo en cuenta que se ha descrito que la combinación de Tg estimulada y la ultrasonografía de cuello tiene una sensibilidad del 96,3% en la detección de la enfermedad loco-regional, así como un valor predictivo negativo (VPN) del 99,5%¹⁴.

Uno de los grandes aportes del estudio de Llamas radica en los puntos de corte para los valores de Tg que mejor predijeron la posibilidad de encontrar una lesión en el rastreo postterapia empírica con altas dosis de $I-131$, que mediante análisis de curvas ROC fueron de 1,89ng/ml bajo supresión y 25ng/ml en liberación, con una sensibilidad del 68,75% y 60,87% y una especificidad del 100% y 93%, respectivamente. Esto significa que si se tiene un paciente con una Tg bajo supresión menor de 1,89ng/ml y/o en liberación menor de 25ng/ml, la probabilidad de tener un rastreo postterapia empírica positivo es menor del 40%.

En la actualidad, con el uso de métodos altamente sensibles para la medición de Tg bajo supresión (detección de valores $< 0,1$ ng/mL) se alcanza una sensibilidad de 88% -97% y un VPN de 97% -99% para determinar el estado

libre de enfermedad, de tal manera que ya no es recomendado realizar mediciones de Tg estimulada en pacientes con Tg suprimida indetectable en ausencia de interferencia por anticuerpos antitiroglobulínicos¹⁵. En este sentido, Llamas y colaboradores encontraron que con valores de Tg bajo supresión menores de 2ng/ml la probabilidad de tener un rastreo positivo es del 41% y se reduce al 36% cuando la Tg es menor a 1ng/ml; además todos los pacientes con rastreo postterapia empírica negativa tuvieron Tg menor de 2ng/ml.

No obstante, la Tg bajo supresión mayor a 0,1ng/ml tiene una especificidad y un VPP insuficiente para eliminar la necesidad de medición de Tg estimulada¹⁵ y en esos casos la prueba de estimulación nos dará luces sobre la conducta a seguir. Varios autores han propuesto el punto de corte de Tg liberada mayor a 10ng/ml en ausencia de lesiones estructurales evidentes por ultrasonografía de cuello o tomografía de tórax, como indicativo de enfermedad residual o recidivante^{10,16}, pero según lo reportado por Llamas, posiblemente este punto de corte no sea el más adecuado para decidir administrar una terapia empírica, a menos que la Tg liberada sea incluso mayor de 30ng/ml o en ascenso progresivo, pues el 44% de los pacientes con Tg menor de 30ng/ml tuvieron un rastreo postterapia empírica positivo.

Todo lo anterior se traduce en que los pacientes que serán sometidos a este procedimiento deben ser cuidadosamente seleccionados, después de agotar otras técnicas de imágenes diagnósticas y de evaluar el comportamiento de la Tg en el tiempo, pues como bien lo mencionan los autores en la discusión, basados en los estudios de seguimiento de pacientes^{17,18}, los valores de Tg persistentemente detectables después de la ablación con ¹³¹I pueden indicar presencia de células irradiadas que continúan produciendo Tg durante meses o años antes de desaparecer.

Se debe recordar que el éxito del tratamiento curativo del cáncer diferenciado de tiroides depende en gran parte de la terapia inicial, por lo cual es mejor brindarle al paciente la opción de una cirugía adecuada en centros altamente especializados. Con diagnósticos más tempranos y con mejores tratamientos iniciales se puede esperar una reducción en la tasa de persistencia tumoral y de recaídas. No obstante, si la Tg persistiera elevada y en ascenso, sin hallazgos sospechosos en la ultrasonografía de cuello, en la TC de tórax y en casos seleccionados, en el PET CT con FDG, la opción de una terapia empírica con dosis alta de ¹³¹I podría darnos la posibilidad de localizar las lesiones en más del 50% de los casos.

Bibliografía

- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164-7.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993; 114(6):1050-7; discussion 1057-8.
- Garavito G. Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides /Prognostic factors related with recurrence in papillary thyroid cancer. *Rev Colomb Cancerol*. 2005;9(2):21-30.
- Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(11):1448-52.
- Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2754-63.
- Mallik U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674-85.
- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandrei D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663-73.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the Initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans R, Gerrard G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol Clin J Soc Endocrinol Endocr Soc Aust*. 2014;81:1-276.
- Schlumberger M. Papillary follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338(5):297-306.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Mazzaferri EL, Mciver B, Pacini F, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
- Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid*. 1997;7(2):273-6.
- Reynolds JC. Percent 131I uptake and post-therapy 131I scans: their role in the management of thyroid cancer. *Thyroid*. 1997;7(2):281-4.
- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3668-73.
- Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Feb;99(2):440-7.
- Mazzaferri E. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med*. 2005;46(7):1079-88.
- Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131I whole body scan: Comparison of patients treated with high 131I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4092-7.
- Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(1):58-64.

Felipe Fierro

Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de
Cancerología, Bogotá, D.C. Colombia
Correo electrónico: felipefierro05@Yahoo.Es