



Club bibliográfico

Seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides que recibieron ablación con radioyodo previa administración de TSHr

Mariana Rosales-Calderón,* Bernardo Pérez-Enríquez*

Elisei R, Schlumberger M, Driedger A et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4171-4179.

Antecedentes: Un estudio previo demostró que las tasas de ablación de remanentes tiroideos son similares en pacientes postoperados de cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo, preparados para la administración de 3.7 GBq ^{131}I (100 mCi) con la administración de tirotropina recombinante humana (rhTSH) durante tratamiento con T4 (L-T4) que con el retiro de L-T4 (grupos eutiroideo vs hipotiroideo). En el presente estudio se compararon los desenlaces de estos pacientes 3.7 años después.

Métodos: Estudio abierto, de seguimiento, donde 51 de los 63 pacientes originales (28 eutiroideos, 23 hipotiroideos) participaron. La mediana de seguimiento fue de 3.7 años (rango 3.4-4.4 años). Se evaluó el estado actual mediante un rastreo corporal total (RCT), imágenes estáticas de cuello y medición de tiroglobulina (Tg) estimuladas con rhTSH (0.9 mg/día IM por dos días). Cuarenta y ocho recibieron rhTSH y se realizó RCT en 43 pacientes. En 47 pacientes se midió la Tg estimulada pero 2 tuvieron anticuerpos contra Tg (TgAb) > 30 U/mL, obteniéndose una medición confiable en 45 pacientes (20 hipotiroideos y 25 eutiroideos). El RCT e imágenes estáticas de cuello se realizaron 48 h después de la administración de 4 mCi de ^{131}I , administrados 24 h después de la última dosis de rhTSH. La Tg sérica y TbAb se midieron antes de la administración de la primera dosis de rhTSH y 3 días después de la administración de la segunda dosis de rhTSH. El criterio principal para definir

ablación exitosa fue una captación < 0.1% y como criterio secundario un valor de Tg estimulada < 2 ng/mL.

Resultados: Ningún paciente murió ni fue declarado libre de enfermedad ni tuvo recurrencia tumoral sostenida. Nueve pacientes (4 eutiroideos, 5 hipotiroideos) recibieron ^{131}I adicional entre los estudios original y actual debido a Tg detectable o evidencia de enfermedad por imagen y 2 de éstos (1 hipotiroideo y 1 eutiroideo) fueron tratados quirúrgicamente por metástasis en ganglios cervicales (ninguno era sensible a yodo). En el estudio previo estos 9 pacientes habían sido considerados con ablación exitosa por imagen, pero ninguno tuvo evidencia definitiva de ausencia de tejido tiroideo por Tg. Actualmente todos tienen un RCT estimulado con rhTSH negativo y 7 (3 eutiroideos, 4 hipotiroideos) una Tg estimulada < 2 ng/mL. Basado en el criterio de una captación menor a 0.1% en el lecho tiroideo, 100% (43 de 43) permanecieron con ablación. Cuando se utilizó el criterio de no evidencia de captación en el lecho tiroideo, en 5 pacientes (4 eutiroideos, 1 hipotiroideo) se observó una mínima actividad, sin una diferencia significativa de ablación (94 vs 84%) entre los grupos (IC 95%, -23.2, 7.4). Sólo 2 de 45 (1 eutiroideo, 1 hipotiroideo) tuvieron un valor de Tg estimulada con rhTSH > 2 ng/mL correspondiendo a una tasa de ablación del 95 y 96% respectivamente. La administración de rhTSH fue bien tolerada.

* Clínica de Tiroides. Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Fecha de recepción: 02-Abril-2010

Fecha de aceptación: 05-Mayo-2010

Comentario

Para 2009 se espera en Estados Unidos que el cáncer de tiroides tenga una incidencia de 32,700 casos. Alrededor de 29,000 corresponderán a carcinoma diferenciado de tiroides y de ellos del 40 al 89% (11,700 a 26,000 casos) serán considerados como de bajo riesgo de acuerdo con diversos sistemas de estratificación.¹⁻³ En este contexto, en 2 estudios independientes que analizaron la información disponible en el SEER (Programa de Resultados Finales, Epidemiología y Vigilancia del Instituto Nacional de Cáncer), se observó que tanto la frecuencia de cáncer diferenciado de bajo riesgo como la de alto riesgo se incrementaron en forma significativa durante el periodo de 1988 a 2005.^{4,5} Se consideró que sólo alrededor del 50% del incremento se podría atribuir a los avances tecnológicos logrados mediante el ultrasonido y la biopsia por aspiración.

El seguimiento prospectivo del cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo, tratado con tiroidectomía y una dosis ablativa de ^{131}I , debe realizarse mediante la cuantificación periódica de tiroglobulina (Tg), que será de ayuda en ausencia de anticuerpos contra Tg, y con estudios de imagen, siendo de mayor utilidad inicial el ultrasonido de cuello con rastreo de los niveles ganglionares I al VI. La cuantificación de la Tg se realizará bajo inhibición de TSH y después de su estimulación con TSH, mediante el retiro del tratamiento con hormonas tiroideas o con rhTSH durante el tratamiento supresivo. Se sugiere el uso de rhTSH o bien el retiro de hormonas tiroideas durante el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo y para la ablación del remanente tiroideo después de tiroidectomía total o casi total cuando no existe evidencia de metástasis.^{6,7}

El trabajo realizado por el grupo internacional encabezado por Rosella Elisei,⁸ representa un estudio abierto de seguimiento, en un grupo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo tratados con tiroidectomía total o casi total, que 3.7 años antes habían sido preparados en forma aleatoria para recibir rhTSH o para no recibir tiroxina después de la tiroidectomía, y habían sido tratados con una dosis ablativa de 100 mCi de ^{131}I .⁹ Ocho meses después se demostró, mediante un rastreo diagnóstico, que todos los casos evaluables tenían una captación < 0.1%. Así mismo, 1 de 23 preparados con rhTSH, así como 3 de 18 preparados con TSH endógena tuvieron una Tg estimulada > 2 ng/mL.

En el estudio abierto de seguimiento⁸ se evaluaron 51 de los 63 pacientes originales (28 eutiroideos que fueron tratados después de estimulación con rhTSH y 23 hipotiroideos que recibieron la dosis ablativa después del incremento de TSH endógena). Los 51 pacientes habían sido seguidos

3.7 años (rango 3.4 a 4.4 años). El objetivo primario del estudio fue confirmar si persistía la ablación del remanente comparando el grupo de eutiroideos con los hipotiroideos. Los objetivos secundarios fueron: 1) determinar si existían pacientes con recurrencias del cáncer tiroideo documentadas clínicamente; 2) evaluar a los pacientes mediante Tg estimulada con rhTSH, como un indicador de enfermedad residual o tejido tiroideo normal y 3) confirmar la seguridad a largo plazo de las exposiciones previas a rhTSH.

De los 63 pacientes originales (61 con cáncer papilar y 2 con cáncer folicular) sólo 61 fueron elegibles para el estudio abierto de seguimiento. De los 2 casos restantes uno se excluyó por la presencia de metástasis en el rastreo después del tratamiento con ^{131}I y otro porque no recibió la dosis completa de rhTSH en la preparación para el tratamiento con radioyodo. En el estudio original no se hacen comentarios sobre estos casos. De los 61 casos elegibles se excluyeron otros 10 pacientes por «inconveniencia» de los procedimientos de evaluación o por haber sido evaluados exhaustivamente en forma reciente durante su seguimiento. De los 51 pacientes (23 del grupo hipotiroideo y 28 del eutiroideo) sólo 48 se reevaluaron con rhTSH y de éstos únicamente 43 estuvieron de acuerdo en que se les realizará rastreo corporal con 4 mCi de ^{131}I . En consecuencia, del grupo inicial de 63 pacientes sólo el 68% se puede considerar que fueron seguidos prospectivamente en forma completa.

El estudio de seguimiento mostró que 17/18 (94%) del grupo hipotiroideo y 21/25 (84%) del grupo eutiroideo no tuvieron captación visible en el rastreo diagnóstico, lo que se consideró persistencia de la ablación sin diferencia clínicamente significativa entre los grupos (IC 95% -23.2, 7.4). En nueve casos se administraron dosis adicionales de ^{131}I , algunos con captación en lecho tiroideo y otros con metástasis ganglionares. De éstos 5 tuvieron Tg persistentemente detectable y 4 anticuerpos contra Tg. Así mismo, 2 de los 9 casos y otro más que no recibió radioyodo adicional se trataron quirúrgicamente por metástasis ganglionares. Finalmente, 24/25 (96%) del grupo hipotiroideo y 19/20 (95%) del grupo eutiroideo tuvieron Tg estimulada con rhTSH < 2 ng/mL. No existió diferencia significativa al utilizar a la Tg estimulada como criterio de ablación (IC 95% -11.3, 13.3). En la evaluación de la seguridad se observaron efectos adversos en 2 (9%) de los casos del grupo hipotiroideo y en 6 (21%) en los del grupo eutiroideo que recibió rhTSH. No se especificó el tipo de reacciones adversas, pero no se requirió tratamiento para su resolución.

Los autores concluyen que ambos grupos tuvieron una frecuencia similar tanto en la ablación del remanente como en frecuencia de persistencia o recurrencia tumoral. Sus resultados indican que en casos similares de bajo riesgo

tuvieron ablación exitosa, no es necesario repetir el rastreo diagnóstico durante su seguimiento prospectivo.

El estudio descrito tiene 2 implicaciones importantes. La primera relacionada con la similitud en la frecuencia de ablación utilizando rhTSH o estimulación endógena de TSH en pacientes de bajo riesgo tratados inicialmente con tiroidectomía total o casi total, así como en la frecuencia similar de persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides entre los grupos. Estas observaciones brindan una perspectiva de confianza, a corto plazo, para el uso de rhTSH en la ablación del tejido remanente en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, se requieren más estudios que apoyen estas conclusiones, ya que la muestra evaluada definitivamente carece del suficiente poder ante una prevalencia de 11,700 a 26,000 casos de bajo riesgo que se identificaron sólo en 2009. La segunda implicación se relaciona con la calidad de vida que se ha analizado en los pacientes que reciben rhTSH, en comparación con aquéllos en los que se retira el tratamiento supresivo, para la estimulación de Tg durante el seguimiento prospectivo del carcinoma diferenciado de tiroides.

En el análisis farmacoeconómico de cualquier tipo de intervención médica se acostumbra emplear como unidad de utilidad a la QALY (del acrónimo *quality-adjusted life years*). Una QALY es una medida de desenlace que considera la cantidad y la calidad de vida adicional que se provee por una intervención en el cuidado de la salud. La QALY tiene un costo por el grado de beneficios ganados con la intervención. Cuando la QALY se combina con los costos incurridos al proveerse la intervención se genera una relación costo-utilidad.¹⁰ La relación costo-utilidad o incremento del costo por QALY se obtiene mediante la división de la diferencia de los costos de 2 intervenciones entre la diferencia de las QALYs que producen. La relación costo-utilidad se expresa en unidades de costo (dólares, libras, euros, pesos) y brindan un estimado de cuánto costaría proveer un año de salud perfecta (esto es, una QALY) al seguir dicha intervención.

Para establecer la utilidad de una QALY existen diferentes cuestionarios que evalúan diferentes dominios que cuantifican la calidad de vida relacionada con la salud.¹¹ El cuestionario que se ha empleado para establecer la utilidad de una QALY en la evaluación del costo-utilidad de la rhTSH ha sido el SF-36, que incluye 36 preguntas sobre 8 dominios o escalas de la salud.¹² De acuerdo con el puntaje obtenido se establece la utilidad de la QALY que se representa mediante un valor que va del 1 (considerado como salud perfecta) al 0 (considerado como muerte). Es decir, que un año de salud perfecta que tiene un valor de utilidad 1, es igual a una QALY. Así, una intervención que brinda 0.75 unidades QALY durante 2 años es igual a 1.5

QALY (0.75×2) ó 1.5 años de salud perfecta; una intervención con 0.5 unidades QALY durante 2 años es igual a 1 año de salud perfecta durante esos 2 años. Finalmente, el incremento del costo por QALY indica el costo extra para ganar una QALY y se obtiene como se indicó previamente. En Estados Unidos y Europa se considera que un costo por QALY ganada menor de 50,000 USD ó 20,000 libras esterlinas representa un buen valor por el dinero invertido en la intervención.

Existen 3 estudios recientes sobre la relación costo-utilidad de la rhTSH. El primero¹³ evaluó el costo de la preparación con rhTSH para la ablación del remanente tiroideo en comparación con el obtenido en hipotiroidismo. Utilizó el modelo de Markov con una simulación Monte Carlo para costos y desenlaces en una cohorte de 100,000 pacientes con cáncer tiroideo de bajo riesgo. De este estudio se concluyó que el incremento en el costo por QALY era de € 958 (1, 372.90 USD ó 17'650.95 pesos al tipo de cambio actual). En este modelo el uso de la rhTSH permite ganar sólo 18 días de calidad de salud perfecta (diferencias de QALYs entre ambos de 0.0495 que se multiplica por 365 días). El segundo estudio¹⁴ utilizó también el modelo de Markov para comparar los costos y desenlaces de pacientes de bajo riesgo que requerían ablación del remanente y que serían preparados con rhTSH o con estimulación endógena de TSH. El incremento en el costo por QALY fue de 1,520 dólares canadienses. En el modelo, el uso de rhTSH permitió ganar 21 días de salud perfecta (0.0576 x 365). El tercer estudio¹⁵ realizó una evaluación costo-utilidad durante un periodo de 5 años, en el que se utilizó la rhTSH como prueba diagnóstica contra el retiro de hormonas tiroideas. El incremento del costo por QALY fue 51'344.42 USD y cuando se incluyó el costo de la pérdida productiva por paciente el incremento del costo por QALY fue de 34'035.58 USD. En este modelo el uso de rhTSH permitió ganar sólo 3 días de salud perfecta (diferencia de QALY de 0.087 x 365).

Sobre estas bases, aun cuando no se cuenta con un estudio local de costo-utilidad de la rhTSH, su uso generalizado en nuestro medio tanto para ablación de remanente como para seguimiento prospectivo se encuentra limitado tanto por el costo del fármaco en sí mismo como por la relación costo-utilidad establecida en otros países.

Por lo anterior, en nuestro país la alternativa para la evaluación de la Tg con rhTSH será el uso de ensayos inmunométricos (IMAs) de alta sensibilidad para Tg. Dos estudios^{16,17} con IMAs altamente sensibles para Tg, que incluyeron 295 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo, demostraron valores predictivos negativos muy altos (99.2 y 96%) durante el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas, que se incrementan aún más cuando

se combinó la Tg con ultrasonido de cuello (100 y 99%). En uno de ellos el uso de rhTSH en 104 pacientes identificó sólo una recurrencia que no se había detectado por tiroglobulina bajo tratamiento supresivo ni por ultrasonido. En otro estudio, más de 160 con cáncer diferenciado de tiroides en estadios I a III, el valor predictivo positivo fue del 100% con un IMA altamente sensible para Tg.¹⁸

En consecuencia, debido a la alta concordancia entre valores ≤ 0.1 ng/mL, durante la terapia supresiva, al usar IMAs altamente sensibles para Tg y la respuesta negativa de Tg con la estimulación con rhTSH, se ha sugerido que es posible evitar la prueba de estimulación con rhTSH, cuyo costo es mucho mayor.¹⁸

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
2. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol* 2006; 94: 683-691.
3. Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 261-283.
4. Enewold L, Zhu K, Ron E et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1988-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 784-791.
5. Chen AY, Jamal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009; 115: 3801-3807.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1159-1165.
7. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
8. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4171-4179.
9. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926-932.
10. Implementing QALYs. Hayward Medical Communications. March 2001. Disponible en: www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/ImplementQALYs.pdf
11. Kopec JA, Willison KD. A comparative review of four preference-weighted measures of health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 317-325.
12. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 903-912.
13. Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 405-414.
14. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston AA. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH before radioiodine ablation for thyroid cancer: the Canadian Perspective. *Value Health* Publicado en línea 8 Oct 2009. [Epub ahead of print]. DOI: 1098-3015/09/.
15. Blamey S, Barraclough B, Delbridge L, Mernagh P, Standfield L, Weston A. Using recombinant human thyroid-stimulating hormone for diagnosis of recurrent thyroid cancer. *ANZ J Sur* 2005; 75: 10-20.
16. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A et al. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: Comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and Imaging procedures. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 648-652.
17. Rosario PW, Purisch S. Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical Management of low risk patients with thyroid cancer with Tg on $T4 < 1$ ng/mL determined by traditional assays? *Clin Endocrinol* 2008; 68: 338-342.
18. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghiniti M et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 434-441.

Correspondencia:
Bernardo Pérez-Enríquez
E-mail: bpereze@hotmail.com