



## Artículo original

# Efecto de la rosiglitazona sobre la captación de $^{131}\text{I}$ en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que tienen niveles elevados de tiroglobulina con rastreo corporal negativo

Antonio Segovia-Palomo,\* Lisndey Alamilla-Lugo,\*\* Alejandro Sosa-Caballero,\*\* Andrés Muñoz-Solís,\*\* Emidio García-Nicasio,\*\*\* Dafne Odemarís Moreno-Peña,\*\*\* José Alfredo Molina-Guerra,\*\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** Del 20 al 30% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) sufren desdiferenciación del tejido tiroideo, perdiendo la capacidad para captar  $^{131}\text{I}$ . La rosiglitazona es un agonista PPAR $\gamma$  que en algunos casos logra la recuperación de la capacidad para captar radioyodo. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la rosiglitazona en la captación de  $^{131}\text{I}$  en pacientes en seguimiento por CDT que tienen niveles elevados de tiroglobulina (Tg) con rastreo corporal (RC) con  $^{131}\text{I}$  negativo. **Material y métodos:** Se estudiaron 16 pacientes con CDT que tenían niveles elevados de Tg y RC negativo. Se les administró 8 mg diarios de rosiglitazona durante 12 semanas, al término de las cuales se repitió RC con 5 mCi de  $^{131}\text{I}$  y se determinaron niveles de TSH, Tg y anticuerpos contra la tiroglobulina (AcTg). A los pacientes que no habían recuperado la captación de radioyodo, se les administró rosiglitazona por 12 semanas más. **Resultados:** Al final de las primeras 12 semanas el RC con  $^{131}\text{I}$  se mantuvo negativo en 12 pacientes (75%) y se hizo positivo en 4 (25%). De los 12 pacientes que no captaron  $^{131}\text{I}$  a las 12 semanas, 3 abandonaron el estudio. De los 9 pacientes que completaron las 24 semanas, 6 persistieron con RC negativo y en 3 se hizo positivo. **Conclusión:** La rosiglitazona logra la recuperación de la captación de radioyodo en cerca del 40% de los pacientes cuando el tratamiento se prolonga por 24 semanas.

**Palabras clave:** Cáncer diferenciado de tiroides, rosiglitazona, rastreo corporal.

## Abstract

**Background:** 20-30% of patients with differentiated thyroid carcinoma lose the ability to concentrate radioactive iodine as they undergo undifferentiation. Rosiglitazone is a PPAR $\gamma$  agonist which in some cases succeeds in regaining the capacity to concentrate of isotope. **Objective:** To evaluate the effect of rosiglitazone in achieving radioiodine concentration in patients with DTC with previously elevated Tg levels and negative whole body scans (WBS). **Material and methods:** Sixteen patients with DTC and elevated Tg levels and negative WBS were studied. They were given daily 8 mg doses of rosiglitazone for 12 weeks and then underwent radioiodine WBS along with Tg, TgAb and TSH measurements. Those who did not regain the ability to concentrate radioiodine received rosiglitazone at the same dose for 12 more weeks. **Results:** At the end of the first 12 weeks 4 patients (25%) had a positive WBS, whereas in 12 (75%) it remained negative. These latter subjects went on to receive 12 more weeks of rosiglitazone and 9 completed a total of 24 weeks of treatment (3 dropped out). Of these 9 subjects, 3 regained the ability to concentrate radioiodine and 6 persisted with negative WBS. **Conclusion:** Rosiglitazone can achieve the recuperation of the ability to concentrate radioiodine in 40% of patients when treatment is extended for 24 weeks.

**Key words:** Differentiated thyroid carcinoma, rosiglitazone, whole body radioiodine scan.

www.medigraphic.org.mx

\* Clínica de Tiroides del Hospital General de México (HGMEX).

\*\* Clínica de Tiroides. Unidad Médica de Alta Especialidad «Dr. Antonio Fraga Mouret», Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional «La Raza» (HECMNR), IMSS.

\*\*\* Medicina Nuclear. Unidad Médica de Alta Especialidad «Dr. Antonio Fraga Mouret», HECMNR, IMSS.

\*\*\*\* Imaginología. Unidad Médica de Alta Especialidad «Dr. Antonio Fraga Mouret», HECMNR, IMSS.

Fecha de recepción: 01-Octubre-2010  
Fecha de aceptación: 10-Diciembre-2010

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>

## Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) representa del 1 al 2% de todas las neoplasias malignas y es sin duda el cáncer endocrinológico más frecuente. La incidencia es de 2 a 4 por 100,000 personas/año y la mortalidad de 0.5 a 1% de todas las muertes por cáncer.<sup>1</sup> En nuestro país representa el 2% de todos los cánceres.<sup>2</sup> Los carcinomas papilar y folicular conformados en el CDT y representan el 80 al 90% del cáncer tiroideo.<sup>3</sup>

El empleo de <sup>131</sup>I es parte fundamental del tratamiento del CDT y de sus metástasis. Cuando es administrado bajo condiciones óptimas, logra la erradicación del tejido tiroideo residual y el control a largo plazo de la enfermedad, observándose una sobrevida a 10 años superior al 90%.<sup>4</sup> En el 30% de los pacientes que cursan con persistencia o recurrencia de la enfermedad, la mortalidad se incrementa al 15%.<sup>5</sup>

El cáncer papilar y el folicular pueden tardíamente sufrir transformación hacia formas menos diferenciadas.<sup>6-8</sup> En una tercera parte de los pacientes con persistencia o recurrencia está presente la dediferenciación del tejido tiroideo.<sup>5</sup> Se han realizado múltiples intentos para reinducir captación de <sup>131</sup>I por parte de la célula tiroidea dediferenciada con tasas variables de éxito,<sup>9</sup> con medicamentos inhibidores del crecimiento celular,<sup>10</sup> promotores de la apoptosis o que regulan el ciclo celular.<sup>11</sup> Entre esta clase de agentes promisorios destacan las tiazolidinedionas (TZD), comúnmente empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Las TZD actúan con un efecto agonista sobre los receptores activados del PPAR $\gamma$  (receptores activados por proliferador de peroxisoma), los cuales están involucrados en una amplia serie de procesos celulares<sup>12</sup> y junto con el receptor retinoide X pertenecen a la familia de receptores hormonales nucleares. Ambos se encuentran variablemente expresados en las líneas celulares del carcinoma tiroideo. El grado de expresión de estos receptores puede predecir la respuesta del cáncer tiroideo al tratamiento mediante retinoides o TZD.<sup>11-13</sup> No obstante, un estudio demostró que si bien podía lograrse una inhibición del crecimiento tumoral, en ocasiones éste no era suficiente para un tratamiento exitoso.<sup>14</sup>

Los PPAR $\gamma$  también poseen acciones bien documentadas sobre la sensibilidad a la insulina, la diferenciación de adipocitos y el almacenamiento de lípidos. Se piensa que esto tiene efectos sobre el ciclo celular, la inflamación, la aterosclerosis, la apoptosis y la carcinogénesis; el máximo efecto se logra a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.<sup>15-17</sup>

Existen pocos estudios que utilizan TZD como tratamiento para la rediferenciación del CDT.<sup>5</sup> La mayoría de éstos han tenido una duración de 12 semanas. El presente reporte ana-

liza los efectos del tratamiento con la rosiglitazona durante 24 semanas en la rediferenciación del cáncer de tiroides y utiliza la reinducción de <sup>131</sup>I como meta terapéutica.

## Material y métodos

Este estudio fue revisado y aceptado por el Comité de Ética del HECMNR y se llevó a cabo por los Departamentos de Endocrinología y Medicina Nuclear del HECMNR y del HGMEX en el período comprendido entre enero 2009 a abril 2010.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, en seguimiento por CDT que presentaron niveles elevados de tiroglobulina ( $\geq 10$  ng/mL) en ausencia de auto-anticuerpos (AcTg), bajo estimulación con hormona estimulante de tiroides (TSH) endógena ( $\geq 30$  mU/L); con US de cuello y TAC de tórax negativos para actividad tumoral y con rastreo corporal (RC) con <sup>131</sup>I negativo. Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus o con contraindicaciones para el uso de rosiglitazona. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Se les administró 8 mg de rosiglitazona diariamente por 12 semanas. El RC con <sup>131</sup>I se realizó con 5 mCi previa suspensión de levotiroxina hasta alcanzar niveles de estimulación de TSH  $\geq 30$  mU/L; los pacientes recibieron indicaciones para evitar la contaminación con materiales yodados. Al término de las primeras 12 semanas, a los pacientes que persistían con Tg elevada y RC con <sup>131</sup>I negativo se les continuó la administración de 8 mg diarios de rosiglitazona durante 24 semanas, y al final de este período, se les repitió el RC con <sup>131</sup>I. Se citó mensualmente a los pacientes y periódicamente se les realizó química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático.

La Tg fue determinada en ambos centros por un ensayo de inmunoquimioluminiscencia (ICMA) con sensibilidad analítica de 0.2 ng/mL; la determinación de los AcTg se realizó por ICMA con sensibilidad analítica de 20 IU/mL. El US de cuello fue realizado con un equipo de alta resolución; con transductor lineal, en escala de grises y con mapeo de cuello; se realizó estudio con tomografía de cuello y tórax de alta resolución sin contraste.

Las variables como edad, dosis acumulada de radioyodo, TSH y Tg se expresan en promedios  $\pm$  DE. Se registró el porcentaje de pacientes que volvieron a captar radioyodo después de los dos períodos de tratamiento con rosiglitazona. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 13.

## Resultados

Se incluyeron inicialmente 16 pacientes, 14 mujeres (87.5%) y 2 hombres (12.5%), con una edad promedio

**Cuadro I.** Niveles de Tg y resultados del rastreo corporal con radioyodo<sup>131</sup> durante el estudio.

Paciente No.	Tg basal ng/mL	Tg 12 semanas ng/mL	RC <sup>131</sup> I 12 semanas	Tg 24 semanas ng/mL	RC <sup>131</sup> I 24 semanas
1	29	69	Positivo		
2	685	570	Positivo		
3	44	16	Positivo		
4	226	348	Positivo		
5	15	11	Negativo	13	Negativo
6	156	109	Negativo	85	Negativo
7	55	97	Negativo	Abandonó	Abandonó
8	30	74	Negativo	158	Negativo
9	167	168	Negativo	193	Positivo
10	84	150	Negativo	130	Positivo
11	32	63	Negativo	51	Negativo
12	91	106	Negativo	Abandonó	Abandonó
13	14	9	Negativo	Abandonó	Abandonó
14	59	73	Negativo	56	Negativo
15	300	236	Negativo	182	Positivo
16	63	89	Negativo	57	Negativo

Tg: tiroglobulina; RC <sup>131</sup>I: rastreo corporal con <sup>131</sup>I.

de  $53.3 \pm 16.3$  años (27 a 80 años), una edad promedio al diagnóstico de 44.8 años y un tiempo de seguimiento de  $8.6 \pm 5.4$  años (de 3 a 24 años). Los pacientes habían recibido entre 1 y 4 dosis terapéuticas de radioyodo. La dosis acumulada promedio de <sup>131</sup>I fue de 306 mCi (124 a 595 mCi). Dos pacientes habían recibido radioterapia externa.

El nivel inicial promedio de TgE fue de 128.19 ng/mL (14 a 685), con una TSH promedio de  $59.37 \pm 20$  mUI/L. Doce semanas después de tratamiento con rosiglitazona, la TgE promedio era de 136.70 ng/mL (9 a 570), con una TSH promedio de  $59.18 \pm 26.7$  mUI/L. El RC con <sup>131</sup>I se mantuvo negativo en 12 pacientes (75%) y se hizo positivo en 4 (25%) a las 12 semanas. La TgE promedio de los pacientes con captación fue de 250 ng/mL y de los que se mantuvieron negativos de 98.7 ng/mL, sin que esto alcanzara significancia estadística (*Cuadro I*).

Tres de los 12 pacientes que no captaron <sup>131</sup>I a las 12 semanas abandonaron el estudio. Los 9 restantes completaron las 24 semanas de tratamiento con rosiglitazona. Al final de este período, 6 persistieron con RC negativo mientras que en 3 se logró demostrar captación con radioyodo. Nuevamente el nivel promedio de TgE fue mayor en aquellos que recuperaron la capacidad de captar radioyodo, pero sin que esto alcance significancia estadística (168.3 ng/mL vs 70 ng/mL).

## Discusión

En nuestro estudio, 7 de 16 pacientes (43.75%) tratados con rosiglitazona entre 12 y 24 semanas lograron recuperar la capacidad de captar radioyodo. Estos resultados son similares a los de un estudio previo que involucró a 10 pacientes en el que el RC se hizo positivo en el 40% después de 12 semanas de tratamiento con rosiglitazona.<sup>18</sup> En el estudio de Tepmongkol y colaboradores, 35% de los pacientes tratados con rosiglitazona durante 6 semanas volvieron a concentrar radioyodo después de haber tenido RC negativos.<sup>19</sup>

La evolución de los niveles de TgE después del tratamiento de rediferenciación es difícil de analizar. En general, no parece haber un patrón único, en algunos pacientes la TgE se eleva, en otros disminuye y en otros tantos permanece estable.<sup>18-20</sup> En nuestra serie, de los 7 pacientes que recuperaron la capacidad de captar radioyodo, 3 aumentaron su TgE, 3 la disminuyeron y en uno permaneció estable; ninguno de estos cambios fue estadísticamente significativo. Por otra parte, observamos que los pacientes en los que se recuperó la captación de radioyodo tenían una TgE promedio al final del tratamiento mayor que aquellos que no captaron el radioisótopo. El significado biológico de estas observaciones es complejo. Más allá de sus efectos sobre el ciclo celular,<sup>13,14</sup> las TZD logran en células *in vitro*, en modelos animales y en algunos pacientes que el gen del

co-transportador de Na-I se vuelva a transcribir y que la proteína funcional vuelva a ser sintetizada y expresada en el tirocito.<sup>11,18-20</sup> Por alguna razón, la síntesis y secreción de Tg no se pierde hasta que la célula cancerosa está desdiferenciada por completo, y aun en el carcinoma tiroideo anaplásico se sigue produciendo.

Al igual que en estudios publicados previamente, en nuestro trabajo tampoco se documentaron efectos adversos severos secundarios al uso de rosiglitazona.<sup>18-20</sup> De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que la rosiglitazona es una opción para los pacientes con CDT con niveles elevados de Tg que no captan <sup>131</sup>I para reinducir la captación y que el tiempo de administración del fármaco también es importante, ya que se puede incrementar el porcentaje de pacientes con captación a mayor tiempo de exposición a la rosiglitazona.

## Bibliografía

- Davies L, Welch GH. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-2167.
- Rizo-Ríos P, Sierra-Colindres MI, Vázquez-Piñón G, Cano-Guadiana M, Meneses-García A, Mohar A. Registro hospitalario de cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2007; 2: 203-287.
- Soh EY, Cark OH. Surgical considerations and approach to the thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1996; 25: 115-139.
- Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: Effect of Therapy. *Endocr Pract* 2000; 6: 469-476.
- Park JW, Clark OH. Redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 921-943.
- Matias-Guiu X, Cuatrecasas M, Musulen E, Prat J. p53 expression in anaplastic carcinomas arising from thyroid papillary carcinomas. *J Clin Pathol* 1994; 47: 337-339.
- Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Matsuura N, Kuma K, Miyauchi A. Syndecan-1 expression in thyroid carcinoma: stromal expression followed by epithelial expression is significantly correlated with dedifferentiation. *Histopathology* 2003; 43: 157-164.
- Ito Y, Yoshida H, Urano T, Nakano K, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Matsuura N, Kakudo K, Kuma K, Miyauchi A. Surviving expression is significantly linked to the dedifferentiation of thyroid carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10: 1337-1340.
- Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic Acid in patients with radioiodine non responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 334-339.
- Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Ciampi R, Molinaro E. All-trans retinoic acid treatment inhibits the growth of RNA (beta) mRNA expressing thyroid cancer cell lines does not reinduce the expression of thyroid specific genes. *J Clin Endocrinol* 2005; 90: 2403-2411.
- Klopper JP, Hays WR, Sharma V, Baumbusch MA, Hershman JM, Haugen BR. Retinoid X receptor gamma and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression predicts thyroid carcinoma cell response to retinoid and thiazolidinedione treatment. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1011-1020.
- Auwerx J. PPAR $\gamma$ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-1049.
- Bonfiglio D, Qi H, Gabriele S, Catalano S, Aquila S, Belmonte M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits follicular and anaplastic thyroid carcinoma cells growth by up regulating p21Cip1/WAF1 gene in a Sp1-dependent manner. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 545-557.
- Ohta K, Endo T, Haraguchi K, Hershman JM, Onaya T. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cell. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2170-2177.
- Vidal-Puig A, Jiménez-Liñán M, Lowell BB, Hamann A, Hu E, Spiegelman B, Flier JS, Moller DE. Regulation of PPAR $\gamma$  gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest* 1998; 97: 2553-2561.
- Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, van Gaal L, Auwerx J, Vidal H. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998; 47: 98-103.
- Rieusset J, Andreelli F, Auboeuf D, Roques M, Vallier P, Riou JP, Auwerx J, Laville M, Vidal H. Insulin acutely regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in human adipocytes. *Diabetes* 1999; 48: 699-705.
- Kebebew E, Peng M, Reiff E, Treseler P, Woeber KA, Clark OH, Greenspan FS, Lindsay S, Duh QY, Morita E. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006; 140: 960-966.
- Tepmongkol S, Keelawath S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: A correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid* 2008; 18: 697-704.
- Elias AN, Lizotte DO. Enhanced radioiodine uptake in a patient with poorly differentiated papillary thyroid cancer after treatment with rosiglitazone. *Clin Nuc Med* 2006; 31: 517-519.

### Correspondencia:

Dr. Alejandro Sosa Caballero  
Tlacotalpan Núm. 13-1,  
Col. Roma Sur México, DF, 06760  
Teléfono (55) 3096-0362, fax (55) 3096-0363  
E-mail: alexsc\_1999@yahoo.com