



Club bibliográfico

Seguimiento a largo plazo de pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides. Estudio prospectivo de 715 pacientes

Alejandro Sosa-Caballero*

Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubreau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schvartz C, Dejoux C, Brenot-Rossi I, Toubert ME, Torlontano M, Benhamou E, Schlumberger M, and THYRDIAG Working Group.[‡] Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1352-1359.

[‡] Grupo de Trabajo de diagnóstico con tiroglobulina.

Objetivo: Evaluar la tasa de recurrencia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) mediante un ensayo ultrasensible para tiroglobulina (Tg), realizando mediciones bajo tratamiento con levotiroxina (LT4) y con el efecto de la hormona estimulante de tiroides (TSH) por suspensión de la LT4 o con la TSH recombinante humana (rhTSH).

Sujetos y métodos: Se analizaron 715 pacientes del estudio multicéntrico THYRDIAG que fueron captados de junio de 2000 a octubre de 2003. Los pacientes incluidos tenían tiroidectomía total; disección ganglionar (94%); ausencia de anticuerpos contra la tiroglobulina (AcTg); ablación con ¹³¹I (RAI) con dosis de 30 a 100 mCi, sin identificación de captación fuera del lecho tiroideo en el rastreo posterior a la dosis. Entre el tercer y cuarto mes posterior del RAI se determinó Tg, bajo tratamiento con LT4 denominado (Tg1). De los nueve a 12 meses de seguimiento después del RAI, se

determinó nuevamente Tg con el efecto de la rhTSH o con la suspensión de LT4 nombrada (Tg2) y se realizó rastreo corporal con ¹³¹I. El análisis de Tg se realizó con el ensayo Access (Sensibilidad Funcional 0.11 ng/mL) en ausencia de AcTg. Los pacientes mantuvieron seguimiento, por lo menos anual, conforme a los protocolos de manejo de cada centro.

Resultados: El seguimiento promedio fue de 6.2 años; la recurrencia se presentó en 32 pacientes (4.5%); el límite > 0.27 ng/mL para Tg1 identificó a 23/32 con recurrencia (72%); para Tg2 el límite > 1.4 ng/mL identificó a 25/32 (78%). Tg1 ≤ 0.27 ng/mL no identificó a 9/32 recurrencias (28.1%) y Tg2 ≤ 1.4 ng/mL a 7/32 (22%).

El límite de 0.27 ng/mL para Tg1 tiene una sensibilidad de 72%; especificidad 86%; valor predictivo positivo (VPP), 20% y predictivo negativo (VPN), 99%. Para Tg2 con límite de 1.4 ng/mL, la sensibilidad fue de 78%; la especificidad, 90%; el VPP, 26%; y el VPN, 99%.

* Clínica de Tiroides de la Unidad Médica de Alta Especialidad «Dr. Antonio Fraga Mouret», Hospital de Especialidades Centro Médico «La Raza», IMSS.

Fecha de recepción: 05-Mayo-2011
Fecha de aceptación: 20-Mayo-2011

Comentario

En el presente estudio se analiza la utilidad en el pronóstico de recurrencia de los pacientes con CDT del nivel de Tg1 (tomado sin suspensión de LT4) en comparación con Tg2 estimulada (con suspensión de LT4 o con rhTSH), dando pauta a la discusión de la utilidad de las determinaciones de Tg con ensayos ultrasensibles y su correlación con la Tg estimulada.

El estudio base es el THYRDIAG que incluye el análisis de 968 pacientes de 27 centros de tratamiento. En el primer reporte se analizaron 944 pacientes de los cuales se contaba con las muestras para Tg1/Tg2 y se les practicó siete ensayos para Tg en donde se detectó recurrencia en 30 casos (< 3%); tales cifras demostraron que es posible establecer recurrencia con el uso de ensayos ultrasensibles y la posibilidad de que la mayoría de los pacientes pudiesen no requerir pruebas de estimulación de Tg. El ensayo realizado con Access fue uno de los más sensibles en ese estudio, por curva ROC se establecieron los niveles óptimos de sensibilidad y especificidad para los distintos ensayos de Tg, incluido el Access, mismos valores que son utilizados en el estudio que estamos analizando, cambiando el punto de corte de 1.2 a 1.4 ng/mL en Tg2 para mejorar la sensibilidad.¹

Los rangos de determinación de Tg para este ensayo (Access) son de 0.11 a 500 ng/mL; está calibrado con CRM 457, el cual es el estándar internacional, con un coeficiente de correlación de 0.96 a 0.97; coeficiente de variación reportado hasta de 4.9% intraensayo para concentraciones de 0.1 ng/mL. Este ensayo ha sido analizado en varios estudios y ha demostrado valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos concordantes con el artículo en estudio.²⁻⁴

En el presente estudio se analizaron los datos de 715 pacientes con clasificación TNMp 2002. Se observó que sólo el 24.6% tenía tumor ≤ 1 cm (T1); la mayoría (56.4%), tumores de 1 a 4 cm (T2); y adenopatías con metástasis, 25.2% (N1). El 81.4% de los casos se catalogaron como estadio I y II de bajo riesgo; ninguno presentó metástasis a distancia al momento del diagnóstico (M0).

Se seleccionaron pacientes con un tratamiento inicial «óptimo»: tiroidectomía total, disección ganglionar, ablación con radioyodo y rastreo postoperatorio sin captación fuera del lecho tiroideo, además de ausencia de anticuerpos anti-Tg (AcTg). Esto último limita su aplicación generalizada ya que el 19% de los pacientes son portadores de AcTg al inicio del seguimiento. Tampoco son aplicables los resultados a los pacientes que presentan captación fuera del lecho tiroideo y aquellos con tiroidectomía menos que total o casi total.

En la discusión se mencionan niveles de recurrencia similares a los pacientes no seleccionados para este trabajo; sin embargo, el presente estudio debe analizarse en el contexto de los pacientes participantes. El porcentaje de paciente con microcarcinoma (Tumor < 1 cm) fue menor a lo reportado en otras series.⁴

La recurrencia total es de 32/715 (4.5%); similar a lo encontrado en el primer reporte del THYRDIAG del 3%. De los pacientes con recurrencia que tenían valores altos por Tg1 y Tg2 (n = 22); 10 (45.5%) tenían por clasificación T4 y 13 (59%) N1; de éstos, 8 (36.6%) eran T4N1M0.

Cada centro llevó a cabo el seguimiento de los pacientes conforme a sus protocolos de manejo, tal situación limitó la supervisión de los niveles de TSH a una vez al año, como mínimo; no se puede establecer si se mantuvo supresión continua de TSH. No se realizó ultrasonido de cuello rigurosamente anual en todos los pacientes. Cada centro determinó la dosis de radioyodo inicial que fue de 30 a 100 mCi; sin embargo, ningún paciente que recibió dosis baja de ¹³¹I (30 a 50 mCi) mostró recidiva y todas las recurrencias habían recibido al menos 100 mCi, lo que podría atribuirse a una dosis insuficiente en los casos de metástasis ganglionares al diagnóstico o factores que favorecieron mayor agresividad. El tiempo de seguimiento en promedio se limita a 6.2 años y aun cuando la mayoría de las recurrencias aparecen antes de los cinco años, no se puede establecer la recurrencia a más largo plazo.

La determinación de Tg ultrasensible sin suspensión de LT4 tiene un VPN alto y es similar al de la determinación de Tg estimulada (VPN 99%); este VPN concuerda en semejanza al de ultrasonido más Tg con rhTSH (99.5%); Castagna demostró en un estudio retrospectivo que con Tg ultrasensible y ultrasonido sin datos de actividad el VPN es del 100%.⁴⁻⁶

La determinación de Tg1 no detectó a nueve de 32 pacientes con recurrencia (28%); la Tg2 fue capaz de detectar a tres (9.4%) que no habían sido detectados por Tg1; sin embargo, hubo seis (18.7%) de aquellos con recurrencia que no fueron detectados con Tg1 ni con Tg2. Esto puede conferir que para detectar el 20% restante con recurrencia se requieren otras pruebas diagnósticas.

De los 117 pacientes con Tg1 > 0.27 ng/mL, 23 tuvieron recurrencia; de los 69 tuvieron con Tg2 > 1.4 ng/mL, 22 tuvieron recidiva. Sólo un paciente con recurrencia con Tg1 > 0.27 ng/mL presentó Tg2 ≤ 1.4 ng/mL; éste fue un paciente con T2N1M0 masculino de 53 años estimulado con rhTSH.

El nivel de Tg también se correlacionó con la localización de la recurrencia para las locorregionales, el promedio es 1.7 ng/mL y para las metástasis a distancia 22 ng/mL.

Conclusión

La determinación de Tg ultrasensible sin suspensión de LT4 tiene un VPN tan alto como la mejor prueba de seguimiento de los pacientes con CDT al tener US + Tg estimulada sin datos de recurrencia, y con la adición del US podría alcanzar hasta el 100% en pacientes seleccionados. Esto permite identificar alrededor de 80% de los pacientes que no requerirán otras pruebas de estimulación; no obstante, aún quedan 20% que requerirán estudios complementarios.

Los autores del estudio hacen un estimado del impacto económico del seguimiento de los pacientes con CDT con disminución de costos del 44% anual y en países o instituciones donde existen limitaciones para adquisición de la rhTSH la Tg ultrasensible permite identificar con la misma certeza a aquéllos sin recurrencia.^{7,8}

Bibliografía

1. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat S, Kosciely S, Taieb D, Toubreau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Torlontano M, Tenebaum F, Bardet S, Bussiere F, Girad JJ, Morel O, Schnnegans O, Schlienger JL, Prost A, So D, Archambeaud F, Ricard M, Benhamou E. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2487-2495.
2. Lervasi A, Lervasi G, Bottoni A, Annicchiarico C, Cecco P Di, Zucchelli GC. Diagnostic performance of a new highly sensitive thyroglobulin immunoassay. *J Endocrinol* 2004; 182: 287-294.
3. www.beckmancoulter.com/bulletin9073g
4. Castagna MG, Tala HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, Sestini F, Theodoropoulou A, Pacini F. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but not abolishes the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2011 as DOI: 10.3275/7571.
5. Mazzaferri EL. Will highly sensitive thyroglobulin assays change the management of thyroid cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 321-323.
6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. 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: 3668-3673.
7. Giovanella L. Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1067-1073.
8. 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 (Oxf)* 2008; 68: 338-342.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Sosa Caballero
Tlacotalpan Núm 13-1
Col. Roma Sur, México, D.F. 06760.
Tel. (55) 3096-0362
Fax. (55) 3096-0363
E-mail: alexsc_1999@yahoo.com