

Seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides tratados con tiroidectomía y hormona estimulante de tiroides recombinante humana

Lydia Villegas Sepúlveda,¹ Aldo Javier Hernández Loya²

RESUMEN

Antecedentes: el carcinoma diferenciado de tiroides es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino.

Objetivos: conocer la evolución de los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides a los que se les hizo tiroidectomía total y la utilidad de la hormona estimulante de tiroides recombinante humana (rhTSH) administrada durante el seguimiento.

Material y método: estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado en el Hospital Presidente Lázaro Cárdenas del ISSSTE, en Chihuahua, con 70 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides, tratados con tiroidectomía total. Se excluyeron los pacientes con cáncer no diferenciado de tiroides y los que fueron tratados con tiroidectomía parcial o subtotal.

Resultados: los tumores fueron papilares (58.5%), foliculares (8.5%), papilares de variante folicular (31.4%) y tiroideos anaplásicos (1.4%). Las metástasis ocurrieron en: los ganglios cervicales, el lecho tiroideo, el mediastino, los músculos y el tejido adiposo del cuello. Los efectos adversos fueron leves y de fácil tratamiento.

Conclusiones: la forma más frecuente de cáncer tiroideo fue la papilar, seguida de la papilar variante folicular y el carcinoma folicular. En casos de alto riesgo y en los de restos tumorales no tratables quirúrgicamente, debe evaluarse la aplicación de radiación externa. La hormona estimulante de tiroides recombinante humana puede utilizarse como coadyuvante en el seguimiento y la detección de metástasis de manera más temprana que el rastreo convencional con supresión de hormonas tiroideas. El perfil de seguridad es bueno y evita riesgos de hipotiroidismo.

Palabras clave: hormona estimulante de tiroides recombinante humana, carcinoma diferenciado de tiroides, cáncer tiroideo papilar, folicular, papilar variante folicular, cáncer tiroideo anaplásico.

ABSTRACT

Background: Differentiated thyroid cancer is the most common malignant neoplasm of the endocrine system.

Objective: To know evolution of patients with differentiated thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy and the utility of recombinant human thyroid stimulating-hormone (rhTSH) as therapeutic and diagnostic tool in the treatment of thyroid carcinoma.

Materials and methods: A retrospective descriptive-analytical study was made with differentiated thyroid cancer patients who underwent thyroidectomy. Inclusion criteria for patients were: completely-thyroidectomized individuals with histopathological diagnosis of differentiated thyroid carcinoma. An exclusion criterion for patients was undifferentiated thyroid cancer diagnosis with partial or total thyroidectomy.

Results: The most frequent tumor types were: the papillary type, followed for follicular variants of papillary, follicular and anaplastic thyroid carcinoma. Metastases were observed mainly in thyroid bed, cervical nodes, mediastinum, muscles and adipose tissue in the neck; rhTSH-associated effects were mild and observed in fewer patients.

Conclusion: The major tumor types were papillary and its follicular variants. In high risk cases or in patients with undetected tumor foci which were not eligible for surgical procedures, rhTSH may be used as therapeutic adjuvant and for early diagnosis of metastases.

Key words: recombinant human thyroid-stimulating hormone, differentiated thyroid cancer, thyroidectomy, papillary, follicular, anaplastic.

¹ Departamento de Endocrinología.

² Departamento de Cirugía.

Hospital Lázaro Cárdenas, ISSSTE, Chihuahua, Chihuahua, México.

Correspondencia: Dra. Lydia Villegas Sepúlveda. Ojinaga 417-9, colonia Centro, CP 31000, Chihuahua, Chih., México. Correo electrónico: villegaslydi@yahoo.com.mx

Recibido: noviembre, 2012.

Aceptado: febrero, 2013.

Este artículo debe citarse como: Villegas-Sepúlveda L, Hernández-Loya AJ. Seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides tratados con tiroidectomía y hormona estimulante de tiroides recombinante humana. Rev Esp Med Quir 2013;18:108-113.

El carcinoma diferenciado de tiroides¹ es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino (90%);² incluye las variedades histológicas papilar, folicular y papilar variante folicular. Es un cáncer de evolución generalmente benigna, de lento crecimiento y baja mortalidad (menor a 10% de los casos),³ pero cuya prevalencia va en aumento. Se distingue por su elevada incidencia de recidivas. El seguimiento habitual se realiza a través de la medición plasmática de tiroglobulina, una proteína producida exclusivamente por células tiroideas. Ésta puede medirse en el estado hipotiroido o bajo estimulación con hormona estimulante de tiroides recombinante humana (rhTSH). En 2009, aproximadamente 37,200 nuevos casos de cáncer de tiroides se diagnosticaron en Estados Unidos.⁴ La incidencia anual se ha incrementado de 3.6 por 100,000 habitantes en 1973 a 8.7 por 100,000 en 2002; es decir, un aumento de 2.4 veces ($p<0.001$), tendencia que parece continuar.⁵

El estado de Chihuahua está por arriba de la media nacional en relación con la tasa cruda anual de neoplasias malignas diagnosticadas, ejemplo ostensible de ello son las cifras reportadas en 2004.⁶ En el año 2008, la tasa de mortalidad por tumores malignos fue de 70 por 100,000 habitantes por entidad.^{7,8}

Una vez que aparece, el cáncer diferenciado suele permanecer confinado a la glándula por largo tiempo, pero a medida que pasan los años y se hace evidente la enfermedad clínica, se relaciona con mayor agresividad local y mayor capacidad metastásica.^{9,10} La agresividad local se manifiesta por extensión extratiroidea e infiltración de los tejidos adyacentes, entre los que se incluyen, en orden decreciente de frecuencia: los músculos pre-tiroideos, el nervio laríngeo recurrente, la tráquea, la laringe, el esófago e incluso la piel.

Las metástasis ganglionares son especialmente comunes en el cáncer papilar, en particular entre los jóvenes. Ocurren con más frecuencia en los ganglios peritiroideos y luego en la cadena yugular profunda, pero pueden afectar los ganglios mediastinales. Las metástasis ganglionares suceden en 70 a 80% de las disecciones del cuello cuando se han hecho en forma electiva. De manera importante, y en contraste con otras neoplasias, las metástasis ganglionares tienen un efecto mínimo en la supervivencia, excepto, tal vez,

cuando existe enfermedad ganglionar extensa bilateral o mediastínica.^{11,12}

El cáncer papilar es multifocal en 20 a 88% de los pacientes, pero es unifocal en el caso de la estirpe folicular; sin embargo, esto no tiene significación en relación con el pronóstico de supervivencia a largo plazo.¹¹ El carcinoma folicular rara vez se asocia con metástasis ganglionares, pero las metástasis a distancia sí son comunes. También hay correlación con el tamaño del tumor: 17% de los pacientes con tumores mayores de 2 cm sufre metástasis, 32% cuando son de 2 a 4 cm, 28% de 4 a 6 cm, y 73% cuando el tumor es mayor de 6 cm.

La recaída del cáncer diferenciado ocurre con más frecuencia en los primeros cinco años, aunque algunas recaídas pueden ocurrir incluso después de 15 años.^{11,12}

En 1996, la Asociación Americana de Tiroides publicó las pautas de tratamiento para los pacientes con nódulos tiroideos y carcinoma diferenciado de tiroides.^{4,5,13}

A pesar de los múltiples esfuerzos internacionales y nacionales por generar consensos del estudio y tratamiento de los pacientes con nódulos tiroideos y carcinoma diferenciado de tiroides, de los numerosos avances en el diagnóstico y tratamiento generados en esta última década para dicho fin, persiste gran controversia en aspectos como el enfoque costo-efectividad en la evaluación de nódulos tiroideos, la extensión de las intervenciones quirúrgicas (en particular en tumores pequeños), las indicaciones de ablación posttiroidectomía y las estrategias para alcanzar cifras adecuadas de hormona estimulante de la tiroides para seguimiento y ablación.

Desde 1998, en Estados Unidos, y 2000, en Europa, se pensó en otro medio de proporcionar TSH exógena. El advenimiento de la hormona estimulante de tiroides recombinante humana (rhTSH) y la determinación de que podía utilizarse para el tratamiento y seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides marcó un hito. Se usa cada vez más en combinación con yodo radioactivo para la ablación de restos de tejido tiroideo, posterior a la extirpación quirúrgica de la glándula.¹² En pacientes sin metástasis que están recibiendo hormonas tiroideas, la rhTSH evita el hipotiroidismo clínico, disminuye la morbilidad concomitante, mejora la calidad de vida, minimiza los riesgos en caso de comorbilidad y tiene un adecuado perfil de seguridad.¹⁴

En este trabajo se expone la experiencia del servicio de Endocrinología del Hospital Presidente Lázaro Cárdenas del ISSSTE en relación con el uso de la hormona estimulante de tiroides recombinante humana como recurso diagnóstico-terapéutico en pacientes tiroidectomizados a causa del carcinoma diferenciado de tiroides.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en el que se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides a quienes se les efectuó tiroidectomía total, que acudieron a consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital Presidente Lázaro Cárdenas del ISSSTE, en la ciudad de Chihuahua, entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2010. Los criterios de inclusión para efectos del análisis fueron: tener diagnóstico histopatológico de cáncer diferenciado de tiroides y haber sido intervenido mediante tiroidectomía total; se excluyeron los pacientes con tiroidectomía parcial o subtotal o con otra neoplasia que no fuera el carcinoma diferenciado de tiroides. Se registraron el género, la edad al momento del diagnóstico y el índice de masa corporal. Asimismo, se consideró la clasificación del tumor tiroideo por su estirpe histológica, búsqueda intencionada de metástasis por medio de rastreo corporal con radioyodo, tratamiento ablativo con 100 mCi de yodo y si recibieron radioterapia externa. A los pacientes que se les realizó rastreo previa administración de hormona estimulante de la tiroides recombinante humana se les aplicó un cuestionario abierto de los eventos adversos que experimentaron durante las 48 horas posteriores a la administración del mismo.

RESULTADOS

Se evaluaron 70 expedientes de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: 60 mujeres (85.7%) y 10 hombres (14.3%). Sus edades variaron entre 11 y 83 años, con promedio de 42.5 años. El índice de masa corporal de los sujetos evaluados en este estudio fue de 30.2 para las mujeres y de 27.6 para los hombres.

El diagnóstico histopatológico en 41 pacientes (58.6%) fue papilar; en 22 (31.4%) fue papilar de varian te folicular y en seis (8.6%) folicular. Sólo un paciente

tuvo tumor anaplásico y no se consideró para el análisis final (Figura 1).

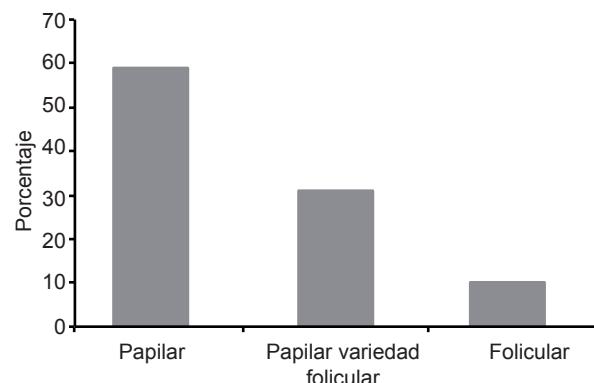


Figura 1. Reporte histopatológico.

De los 70 expedientes revisados, a 68 pacientes se les realizó rastreo corporal como parte de su seguimiento posterior al tratamiento quirúrgico. Sólo se hizo el estudio con supresión de hormonas tiroideas tres a cuatro semanas previas a la administración del radiofármaco en ocho pacientes. Hubo un caso positivo a recidiva tumoral (1.4%) y siete negativos (10%).

A los 60 restantes se les efectuó rastreo corporal mediante hormona estimulante de la tiroides recombinante humana antes de la administración del radiofármaco. En 57 pacientes (95%) el rastreo fue negativo, tres sujetos (5%) tuvieron rastreos positivos. No se hizo rastreo en dos pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (1.4%), ya que no continuaron su seguimiento en este hospital.

Eventos adversos

Se registraron los eventos adversos que ocurrieron durante el rastreo con radioyodo y hormona estimulante de la tiroides recombinante humana (rhTSH). Se comprobaron 13 eventos adversos en 13 pacientes (21.6%), el más frecuente fue dolor óseo o muscular ($n = 5$), dolor en el sitio de aplicación ($n = 3$), somnolencia ($n = 2$) y edema generalizado ($n = 1$), pero 47 pacientes (78.3%) no sufrieron ningún evento adverso. El tiempo de manifestación de los eventos adversos fue de uno a tres días después de la administración de la rhTSH. Estos eventos se clasificaron como leves y de fácil manejo 24 a 48 horas posteriores a la aparición (Cuadro 1).

Cuadro 1. Eventos adversos con rhTSH (60 pacientes)

Eventos adversos	Porcentaje
Sin eventos adversos	78.3
Dolor óseo o muscular	8.33
Dolor en el sitio de aplicación	5
Somnolencia	3.33
Náusea	3.33
Edema general	1.66

El 95% por ciento de los pacientes ($n = 67$) recibió dosis ablativa de 100 mCi de yodo¹³¹, 10 pacientes (14.28%) recibieron radioterapia externa.

De los 70 expedientes revisados, seis (8.5%) tuvieron diagnóstico de otra neoplasia, a cuatro se les diagnosticó previamente carcinoma basocelular, cervicouterino, linfoma asociado con VIH o dermatofibrosarcoma, y a dos se les diagnosticó colangiocarcinoma y adenocarcinoma pulmonar después de diagnosticarles carcinoma diferenciado de tiroides.

La concentración sérica de tiroglobulina fue de 2.5 ng/mL en 84.2%, mayor de 5 ng/mL en 8.5% y en 5.7% mayor a 100 ng/mL (Cuadro 2). La supervivencia en este grupo de pacientes fue de 97.1% y sólo 2.8% falleció.

DISCUSIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides es la forma más común de cáncer tiroideo e incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, que suelen relacionarse con un excelente pronóstico. La frecuencia relativa de carcinoma folicular es mayor en regiones donde la dieta es escasa en yodo, mientras que la exposición a radiación se ha vinculado con el cáncer diferenciado, aunque se ha señalado que sólo 1.8 a 10% de los expuestos lo padece clínicamente.

En los últimos años, la estrategia terapéutica y el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides

Cuadro 2. Concentración de tiroglobulina con supresión de hormonas tiroideas

Concentración (ng/mL)	Porcentaje
< 2.5	84.2
> 5	8.5
>100	5.7

han cambiado significativamente. Ello obedece a la estratificación de riesgo, intensidad del tratamiento posoperatorio y a los criterios de seguimiento. El fundamento de todo ese cambio proviene del uso de tiroglobulina circulante como marcador tumoral, así como de hormona estimulante de la tiroides recombinante humana (rhTSH) y de técnicas de localización morfológica o funcional (con mejor sensibilidad y especificidad de las técnicas de imagenología, ecografía de alta resolución) y el desarrollo de nuevos instrumentos diagnósticos funcionales, como la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluordesoxiglucosa.

La casuística de este hospital es compatible con la publicada en todo el mundo, ya que la estirpe histopatológica más frecuente es la papilar. En un seguimiento similar al que se observa en la bibliografía internacional, se obtuvo una mortalidad de 2.8%, lo que confirma la baja mortalidad que ocasiona este tipo de neoplasias y, en general, su buena respuesta al tratamiento convencional (tiroidectomía más ablación posquirúrgica con radioyodo).

El advenimiento de la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana ha sido otro de los parteaguas en la historia del carcinoma diferenciado de tiroides, en lo que se refiere a tratamiento (ablación posquirúrgica) y en el seguimiento del mismo. Debido a que existen más de 10 años de experiencia en todo el mundo en el uso de la rhTSH, ha podido establecerse su eficacia como auxiliar en la ablación de residuos tiroideos o neoplásicos y su efectividad para evitar los fenómenos de hipotiroidismo vinculados con la supresión transitoria de hormonas tiroideas, con el potencial de morbilidad y mortalidad que esto conlleva.

A pesar de haber demostrado un buen perfil de seguridad, el uso de la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana no está exento de eventos adversos que, sin embargo, tienden a ser de bajo riesgo y de buena respuesta al tratamiento medicamentoso o, incluso, no requieren manejo. En este grupo, los eventos adversos fueron leves y en general compatibles con lo reportado en la bibliografía mundial (síntomas seudogripales, cefalea, náusea y molestias en el sitio de aplicación).¹⁵

Aun cuando en Estados Unidos se aprobó el uso de la hormona estimulante de la tiroides recombinante

humana desde 1998 con fines diagnósticos, en México no se han realizado estudios de validación en pacientes nacionales. De modo que es importante evaluar y comparar las ventajas en relación con el uso de rastreo con suspensión previa de hormonas tiroideas, no sólo la ausencia de síntomas de hipotiroidismo por la suspensión de éstas. Asimismo, es necesario comparar la detección oportuna de metástasis a distancia, además de los eventos adversos reportados en la población mexicana.

En relación con el uso de la rhTSH previo a la administración de radioyodo por remanente o metástasis, existen múltiples registros en la bibliografía en los que los pacientes han respondido de manera favorable.¹⁵⁻¹⁷ Incluso existen reportes que demuestran que el uso de rhTSH puede favorecer la captación del radioyodo en metástasis de carcinoma tiroideo, con la subsecuente reducción en las concentraciones de tiroglobulina. En este estudio no se utilizó rhTSH en caso de metástasis pues, a la fecha, aún está en investigación el perfil de seguridad.

En este estudio se pretendió valorar si algunos aspectos epidemiológicos del carcinoma diferenciado de tiroides en la población de una institución de salud en Chihuahua son similares a lo reportado en la bibliografía mundial, mediante la evaluación de los patrones de frecuencia de estirpe histológica tumoral, la supervivencia y la respuesta terapéutica. Asimismo, pareció relevante reportar las primeras experiencias con la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana para efectos del seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides a largo plazo. En su mayoría se observó sobrepeso en el grupo de los hombres y obesidad grado I en el grupo de las mujeres. Como con cualquier estudio observacional, este trabajo tiene dos limitantes principales: puesto que no todos los pacientes fueron tratados inicialmente en el Hospital Lázaro Cárdenas (muchos fueron diagnosticados en otras unidades y posteriormente remitidos a este hospital), no hay información completa en cuanto a la extensión y tamaño del tumor durante la intervención quirúrgica ni una descripción detallada de ésta. Es importante señalar la similitud de los datos obtenidos aquí con reportes nacionales e internacionales del tema. Existen aún muchos vacíos y controversias en cuanto al tratamiento integral y diferencial de los casos de carcinoma diferenciado

de tiroides, y las indicaciones específicas del uso de la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana. Se requieren estudios prospectivos controlados con objetivos específicos para considerar estas preguntas, particularmente en México, donde se carece de información epidemiológica, diagnóstica y terapéutica. Sólo mediante este tipo de estudios podrán resolverse ciertas dudas y confirmar si la epidemiología es única o similar a la reportada en todo el mundo.

CONCLUSIONES

El uso de la hormona estimulante de la tiroides recombinante humana ha cambiado de manera significativa la experiencia en el tratamiento y seguimiento del cáncer tiroideo. Esto, junto con su disponibilidad, la convierten en una opción conveniente, de buen perfil de seguridad y mejor cuidado de los pacientes. Los hallazgos de este estudio muestran la misma tendencia que los referidos en otros países y en reportes previos.

REFERENCIAS

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-511.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-2648.
3. Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. *Cancerología* 2007;2:9-17.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
5. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-2167.
6. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de Salud 2011. Disponible en www.dgepi.salud.gob.mx
7. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). Disponible en www.sinais.salud.gob.mx
8. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Proyecciones de la población en México CONTEO2005 1990-2012. Disponible en www.conapo.gob.mx.
9. McCaffrey TV, Bergstrahl E, Hay I. Locally invasive papillary thyroid cancer. *Head Neck Surg* 1994;16:165-172.
10. Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion. *Am J Surg* 2000;179:86-91.

11. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-1094.
12. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: Effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4110-4115.
13. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-2172.
14. Rosário PW, Borges MA, Purish S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ^{131}I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008;49:1776-1782.
15. Robbins RJ, Robbins AK. Recombinant human thyrotropin and thyroid cancer management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1933-1938.
16. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637-3642.
17. Rudavsky AZ, Freeman LM. Treatment of scan-negative, thyroglobulin positive metastatic thyroid cancer using radioiodine ^{131}I and recombinant human thyroid stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:11-14.