

Avances en el seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides

Dr. Gustavo Pineda V.
[Endocrinología](#), Clínica Las Condes

De acuerdo con las estadísticas de EEUU, en ese país se producen entre 16000 y 18000 casos nuevos de carcinoma diferenciado del tiroides cada año. La mayor parte de ellos es adecuadamente tratado con cirugía complementada con radioyodo y posteriormente los pacientes reciben terapia de supresión con 1-tiroxina. El seguimiento a largo plazo es imprescindible para valorar la electividad de este proceder como así mismo para detectar recurrencias tardías que pueden aparecer décadas después del tratamiento inicial. Para este efecto, se preconizan habitualmente dos procedimientos: medir los niveles de tiroglobulina (Tg) con un RIA calibrado para el estándar CRM 4572 y la cintigrafía de cuerpo entero con ¹³¹I. Para su mayor exactitud, es preferible efectuar ambos procedimientos estando el paciente sin terapia hormonal supresora. Si bien en un número importante de pacientes estos métodos permiten un adecuado y seguro seguimiento, en otros casos hay resultados no concordantes que exigen buscar otras metodologías. Por otra parte, la presencia de anticuerpos antiTg dificulta o impide la adecuada interpretación de los valores de Tg sérica. En los últimos años se han desarrollado nuevos procedimientos que han permitido obviar estos inconvenientes y ellos son los motivos de esta presentación.

1. hTSH recombinante (rhTSH): Wondisford et al clonaron y caracterizaron la subunidad b de TSH: posteriormente el grupo de Weintraub logró sobreexpresarla en ovario de hamster chino (CHO) transfectedo con las unidades a y b complementarias o con DNA genómico y así se obtuvo un rhTSH en cantidades suficientes para el uso clínico y que recientemente ha sido comercializado bajo el nombre de THYROGEN®. Diferentes estudios han permitido demostrar que este rhTSH es capaz de estimular la síntesis de cAMP en cultivo de células FRTL-5, de estimular el crecimiento del tiroides fetal, de estimular la captación tiroidea de ¹³¹I en primates y, más recientemente, de estimular la secreción tiroidea de T3, T4 y Tg en forma similar a lo que ocurre con la hipersecreción endógena (de TSH en sujetos tiroidectomizados luego de la suspensión de la terapia supresora. El grupo de Braverman ha demostrado que luego de la administración intra muscular de dosis tan bajas como 0.1 ó 0.3 mg de este compuesto es posible detectar elevaciones significativas de T3, T4 (entre 8 y 72 hs) y de Tg (1 a 3 ds) luego de la última inyección (Figura 1) lo que permitiría el tratamiento con ¹³¹I en casos con baja captación y ha probado ser seguro y efectivo. Estos autores han demostrado que luego de administrar 2 dosis de 0.9 mg de rhTSH separadas por 3 días y realizar rastreo isotópico a las 48 hs de haber administrado 5 mCi de ¹³¹I es posible efectuar la cintigrafía y/o la medición de Tg sin necesidad de suspender la terapia supresora con T4. Además de su utilidad en la detección de tejido residual o metastásico, existen otros posibles usos del rhTSH y que actualmente están en proceso de evaluación: a) podría ser utilizado en el tratamiento con ¹³¹I de pacientes con cáncer tiroideo y que están en terapia supresora con T4 pues no sería necesaria suspenderla, como así mismo en la evaluación de la respuesta de Tg en estos mismos pacientes; b) en la evaluación de un paciente presuntamente hipotiroideo y que está en terapia de sustitución, en ellos no

sería necesario suspender esta terapia para evaluarlo; c) rara aumentar la captación tiroidea de ^{131}I en pacientes con bocio nodular tóxico y que tienen captación baja. lo que permitiría tratarlos en forma efectiva.

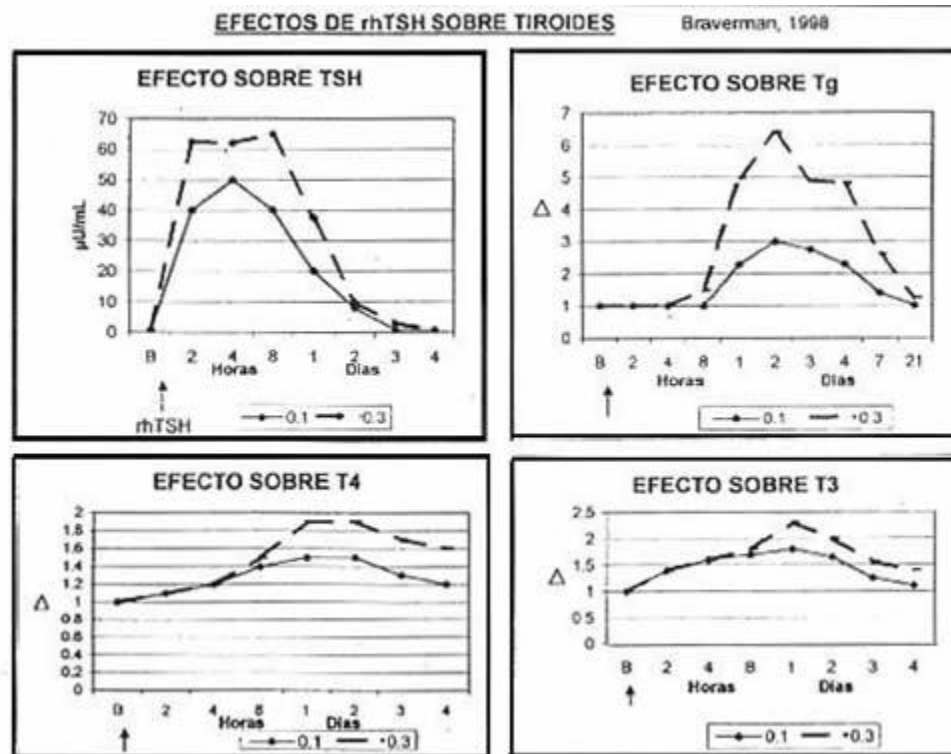


Figura 1.

2. mRNA de tiroglobulina: Ringel et al amplificaron el mRNA de Tg utilizando el método de transcripción reversa y comprobaron que estaba presente en 26/33 pacientes (79%) con cintigrama positivo en cambio la Tg fue detectable en sólo 12 de ellos (36%) lo que daba una significativa diferencia a favor de mRNA Tg ($p < 0.001$). Aún más, ellos detectaron mRNA Tg en el 20% de los pacientes con cintigrafía negativa, en 12/19 pacientes con remanente tiroideo y en todos los casos con metástasis, incluso aquellos con anticuerpos antiTg positivos. Hallazgos similares han sido comunicados recientemente por el grupo de R. Maciel en Brasil. De acuerdo con estos datos podemos concluir que la determinación de mRNA Tg parece ser un buen marcador de enfermedad residual o metastásica sin que influyan la terapia supresora con T4 o los anticuerpos antiTg por lo que su uso debería generalizarse.

3. Nuevas técnicas cintigráficas: Dado que en ocasiones existe discordancia entre la cintigrafía tradicional con ^{131}I y los niveles de Tg, se han buscado otras técnicas imagenológicas que utilizan trazadores tumorales isotópicos no específicos y que pueden realizarse sin tener que suspender la terapia supresora con T4. En la decisión qué fármaco radioactivo se utilizará, intervienen el conocimiento de los principios físicos y biológicos de ellos, su mayor o menor disponibilidad, la existencia de equipos detectores especiales y la experiencia que se tenga. Es así como se han preconizado los siguientes radiofármacos:

- a) ^{201}Tl Talio• ha sido el más comúnmente utilizado; el mecanismo por el cual el tejido neoplásico concentra este isótopo no es bien conocido y se lo relaciona con el flujo sanguíneo y concentración de potasio en la masa

tumora. En general se observa captación del TI en más del 50% de los casos, especialmente cuando la concentración de ^{131}I es nula pero es necesario señalar que hay casos en los que el tumor capta el ^{131}I y no el ^{201}Tl

- b) $^{99\text{mTc}}$ Tetrofosmin y $^{99\text{mTc}}$ Sestamibi, Son sustancias que actúan en forma similar al Talio, es decir son agentes de perfusión. Recientemente Lind et al comunicaron su experiencia luego de la administración de 370 MBq de tetrofosmin y utilizando una gamma cámara de doble cabezal seguido de un SPECT-3D. Logran detectar en el 62% la presencia de remanente tiroideo que no había sido evidenciado por otros métodos imagenológicos, en el 100% de casos con recurrencia local, en el 81% de los casos con metástasis y en el 90% de los casos con cintigrama ^{131}I positivo. Para estos autores, la sensibilidad de este método es del 85% por lo que concluyen que es un trazador promisorio para el seguimiento de los carcinomas diferenciados del tiroides y sería más sensible que el ^{211}Tl y $^{99\text{mTc}}$ Mibi.
- c) $^{111\text{In}}$ PENTATREOTIDO (Octreoscan) hace más de 20 años Ahren et al demostraron que la somatostatina inhibía la secreción de T3 y T4 inducida por TSH por lo que se postuló la existencia de receptores a somatostatina en los tirocitos. Más tarde, Ain y Taylor demostraron que la administración in vitro de análogos de somatostatina afectaba la proliferación de las células neoplásicas tiroideas. En base a estos antecedentes se ha recurrido a la utilización del octreotido marcado con $^{111\text{In}}$ para realizar el estudio cintigráfico de pacientes con carcinoma diferenciado del tiroides pero sus resultados han sido bastante discordantes. Görges et al estudian pacientes con carcinoma de Hürthle metastásicos en los que la cintigrafía tradicional era negativa. Comprobaron que 10/11 pacientes tenían acumulación de este radionucleido por lo que concluyen que sería un método promisorio para detectar metástasis. Esta opinión no es compartida por Valli et al quienes consideran que la precisión diagnóstica es muy baja al compararla con otras técnicas isotópicas.
- d) $^{18\text{F}}$ DESOXIGLUCOSA. Es conocido que las células tumorales tienen un acelerado metabolismo de la glucosa, el que ha sido considerado como un índice de activa proliferación celular y por ende, de mayor agresividad tumoral. La evaluación del metabolismo de la glucosa con la $^{18\text{F}}$ desoxiglucosa ($^{18\text{F}}$ FDG) ha sido un método muy utilizado en la identificación de tejido canceroso dado que éste tiene una alta tasa glicolítica y como el $^{18\text{F}}$ es un emisor de protones, de vida media razonable (casi 2 hs) es posible medirlo en un tomógrafo. Es el llamado PET (Positron Emission Tomography), tecnología de gran utilidad pero que requiere de un equipo de alto costo por lo que no es de uso común. Los diversos estudios realizados han demostrado que PET $^{18\text{F}}$ FDG parece ser un mejor marcador tumoral que las otras metodologías cintigráficas pues da mejores imágenes y muestra más lesiones, además existen evidencias que el PET $^{18\text{F}}$ FDG sería útil para evaluar el grado de agresividad tumoral. Dado que es un marcador no específico, es posible comprobar falsos positivos en el sentido que muestra acumulación anormal en pacientes sin evidencias de actividad de carcinoma tiroideo pero que tienen otra neoplasia no diagnosticada previamente. En un estudio de 37 pacientes con carcinoma diferenciado del tiroides, con cintigrafía corriente negativa, 18 de los cuales tenían elevación de Tg, Wang et al demostraron PET positivo en el 62% y en los 19 con Tg normal el PET fue positivo en 10%. lo que significa que esta metodología tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 80 %.

4. El transportador de yodo (NIS/Nal Symporter): es una proteína de membrana compuesta por 618 aminoácidos, con PM 87 kda; una característica de esta proteína es que es glicosilada (lo que tiene importancia pues la pérdida de los radicales glicosilados implica la pérdida del 50% de la capacidad de concentrar el yodo). tiene 13 dominios transmembrana y su N terminal es extracelular. El grupo encabezado por N Carrasco logró la donación y caracterización del gen en ratas en 1996 y poco después Smanik et al lograron la donación del gen humano en el cromosoma 19p lo cual ha permitido elucidar el mecanismo por el cual en el carcinoma diferenciado del tiroides la captación tiroidea de yodo está alterada. Los estudios han demostrado que en condiciones normales se distribuye en forma heterogénea en las células foliculares y que su expresión es dependiente de TSH. Pero no sólo las células tiroideas lo expresan, también se ha comprobado que la glándula mamaria lactante y ciertas células nerviosas tienen la posibilidad de expresarlas lo que constituye un hallazgo interesante pues tendría importancia en el control de algunos tumores mamarios y cerebrales. En cuanto a la neoplasia tiroidea, los estudios de Hershman et al han señalado que entre el 10 a 40% de los carcinomas papilares del tiroides no son capaces de expresar NIS y ello explica porque no son captadores de yodo. Poco se conoce de las causas de esta baja expresión. Se han propuesto varias posibilidades: alteración de los factores transcripcionales, alteración en la glicosilación, hipermetilación del promotor y la presencia de citocinas inhibitorias como el TNF y la ceramida. Lo importante es que en estos casos es posible inducir la expresión de NIS. y por ende estimular la captación de yodo. con la administración de rhTSH.

Resumiendo lo expuesto, podemos decir que en el seguimiento de la gran mayoría de los casos de carcinoma diferenciado del tiroides tratados, las determinaciones de Tg sérica y la cintigrafía tradicional con ¹³¹I son procedimientos de gran utilidad y mantienen su vigencia. En casos especiales deberá recurrirse a otros estudios entre los cuales los más promisorios son la administración de rhTSH (que sería de utilidad diagnóstica y posiblemente terapéutica). la posibilidad de medir el mRNA de Tg (que sería de utilidad para demostrar actividad tumoral en presencia de anticuerpos antiTg) y el poder detectar la expresión de NIS en los tumores (que tendría utilidad no sólo en los casos de carcinomas tiroideos sino que también en casos de tumores mamarios y ciertos gliomas cerebrales). En cuanto a los nuevos procedimientos cintigráficos, si bien han demostrado una sensibilidad y especificidad aceptables, la necesidad de equipos sofisticados hace que, por lo menos en nuestro medio, su aplicabilidad podría ser discutible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SI, T Murray, S Bolden & PA Wingo. *Cancer statistics-1998*, *Cancer* 1998; 48: 1-31.
2. Spencer CA, Lo Presti JS, Fatemi S & Nicoloff JT. *Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement*. *Thyroid* 1999; 9:435-41-
3. Wondisford FE, S Radovick, JM Moates, SJ Usala & BD Weintraub. *Isolation and characterization of human thyrotropin beta-subunit gene*. *J Biol Chem* 1988; 263:12538-42.
4. Thotakura NR, RK Desai, LG Bates, ES Cole, BM Pratt & BD Weintraub, *Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells*. *Endocrinology* 1991; 128: 341-48.
5. Meier CA, LE Braverman, SA Ebner, I Veronikis, GH Daniels, D Ross et al. *Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyrotropin in patients with thyroid*

carcinoma (Phase I/II study) *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 188-96.

6. Huber CK, P Fong, ES Concepcion & TF Davies. Recombinant Human TSH: Initial Bioactivity Assesment using fetal thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1328-31.

7. Braverman LE, BM Pratt, Ebner & C Longcope. Recombinant human TSH stimulates thyroid function and radioactive up-take in the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1135-39.

8. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, et al. Comparison of recombinant human TSH administration to thyroid hormone withdrawal for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888-96.

9. Ringel MD, Pw Ladenson & MA Levine, Molecular diagnosis of residual or recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4435-42.

10. Biscolla RPM, JM Cerutti & RMB Maciel. Diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by a sensitive nested RT-PCR of Thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood 1998. Proceeding VIII Congress Latin American Thyroid Society (LATS), Foz Iguazú, Paraná, Brasil. P 29.

11. Sisson JC. Selection of the optimal scanning agent for thyroid cancer, *Thyroid* 1997; 7: 295-302.

12. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR & de Vijlder JJ. Role of thallium-201 total-body scintigraphy in follow-up of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1854-57.

13. Van Sorge-van Boxtel RAJ, van Eck-smit BLF & Golslings BM. Comparison of serum thyroglobulin, 131 I, 201 Tl scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 365-72. 14. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Hosi H, Jinnouchi S et al. Technetium-99m-Sestambini scintigraphy compared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1996; 37: 901-04.

15. Klain M, Maurea S, Lastoria S, Cuocolo A, Colao A & Salvatore M. Technetium-99m-tetrofosmin imaging of differentiated mixed thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 2248-51.

16. Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, Mikosch P, Molnar M et al. 99m-TcTetrofosmin whole body scintigraphy in the post-therapeutic follow-up of patients with thyroid carcinoma. *Proc Thyroid Cancer International Symposium: Pathogenesis, diagnosis including PET and treatment*, W Langsteger, P Lind & LE Braverman (Eds), Linz, Austria, 1998.

17. Ahren B, Ericsson M, Hender P, Ingemansson S & Whestgren U. Somatostatin inhibits thyroid hormone secretion thyroid hormone secretion induced by exogenous TSH: *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1156-59.

18. Aim KB & Taylor KD. Somatostatin analogs affect proliferation of human thyroid carcinoma cell lines in vitro. *J Endocrinol Metab* 1994; 78: 1097-102.

19. Baudin E, Shlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B & Parmentier C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: Contribution for patients with negative iodine scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2541-44.

20. G6rges R, M6ller SP, Brandt-Mainz K & Bockish A. III In-pentetreotide scintigraphy is a promising diagnostic tool in metastasizing H6rthle cell cancer of the thyroid. *Proc Thyroid Cancer International Symposium: Pathogenesis, diagnosis including PET and treatment*, W Langsteger, P Lind & LE Braverman (Eds), Linz, Austria, 1998.
21. Valli N, Catargi B, Ronci N, Leccia F, Guyot M et al Evaluation of IIIIn-pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy, *Thyroid* 1999; 9:583-89.
22. Joensuu H & Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987; 28: 910-14.
23. Lind P, Gallowitsch HJ, Unterweger P, Mikosch P, Molnar M et al. FDG PET in the follow-up of thyroid cancer: Comparison with 99mTc Tetrofosmin and 131 I whole body scintigraphy *Proc Thyroid Cancer International Symposiums: Pathogenesis, diagnosis including PET and treatment*, W Langsteger, P Lind & LE Braverman (Eds), Linz, Austria, 1998.
24. Lawson MA, Seabold JE, Duick DS, Lutrin O, Kirchner PT, et al Uptake of FDG correlates with tumor aggressiveness in high risk patients with differentiated carcinoma (DTC) and its variant. *Proc Thyroid Cancer International Symposium: Pathogenesis, diagnosis including PET and treatment*, W Langsteger, P Lind & LE Braverman (Eds), Linz, Austria, 1998.
25. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SDJ, Akhurst T, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131 I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Proc Thyroid Cancer International Symposium: Pathogenesis, diagnosis including PET and treatment*, W Langsteger, P Lind & LE Braverman (Eds), Linz, Austria, 1998.
26. Dai G, Levy O & Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996; 379: 458-60.
27. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL & Jhiang SM. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 339-45.
28. Jhiang SM *Clinical Perspectives of the Na/I symporter in human cancers. VIII Congreso Soc Latino Americana de Tiroides*, Foz Iguau, PR, Brasil, Mayo 1999.
29. Hershman JM, Kogai T & Brent GA. The sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinoma *Proc Thyroid Cancer International Symposium: Pathogenesis, diagnosis including PET and treatment*, W Langsteger, P Lind & LE Braverman (Eds), Linz, Austria, 1998.
30. Pekary AE & Hershman JM Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor B1 and aging reduce Na/I symporter mRNA levels in FRTL5 cells. *Endocrinology* 1998; 139: 703-12.