

ORIGINAL

Terapia empírica del cáncer de tiroides con I-131 como estrategia diagnóstica para identificar lesiones ocultas en pacientes con tiroglobulina elevada sin enfermedad estructural identificable



Augusto Llamas-Olier^{a,*}, María Cristina Martínez^a, Amelia De los Reyes^a, Enrique Cadena^b, Leonardo Rojas^c, Humberto Varela^a, Alejandro Marti^a, Álvaro Calderón^a y Emperatriz Angarita^a

^a Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Grupo de Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^c Grupo de Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 3 de abril de 2014; aceptado el 11 de agosto de 2014

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de la tiroides;
Radioisótopos de yodo (uso diagnóstico);
Tiroglobulina (uso diagnóstico)

Resumen

Objetivos: establecer la prevalencia de resultados positivos en el rastreo postterapia empírica; determinar valores de corte para tiroglobulina estimulada y suprimida que predijeron el resultado del rastreo postterapia empírica y describir factores clínicos e histopatológicos asociados con rastreos positivos.

Métodos: se revisaron historias clínicas de pacientes, del Instituto Nacional de Cancerología (INC) entre 2003 y 2009, con cáncer diferenciado de tiroides y que tuvieron una tiroglobulina estimulada ≥ 10 ng/ml en ausencia de enfermedad estructural identificable por ecografía de cuello y por otras imágenes diagnósticas obtenidas a discreción de los médicos tratantes. Se les practicó un rastreo postterapia después de recibir 100-200 mCi de I-131.

Resultados: se incluyeron 40 pacientes (34 mujeres) con cáncer diferenciado de tiroides, de 14 a 74 años de edad, la mayoría con invasión local o compromiso de ganglios cervicales. El rastreo postterapia fue positivo en 24 pacientes. Los valores de corte de tiroglobulina suprimida y estimulada que mejor predijeron los resultados del rastreo postterapia fueron 1,89 ng/ml y 25 ng/ml, respectivamente. Factores como edad ≥ 45 años, sexo masculino, variantes agresivas y otras variables de mal pronóstico (tumor > 4 cm, primera cirugía extrahospitalaria, tiroglobulina postoperatoria > 30 ng/ml y respuesta estructural incompleta (80%)) fueron más frecuentes en los pacientes con rastreo positivo.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: allamas@cancer.gov.co, augustollamas@gmail.com (A. Llamas-Olier).

KEYWORDS

Thyroid neoplasms;
Iodine radioisotopes;
Thyroglobulin

Conclusiones: el rastreo postterapia empírica con ^{131}I es una estrategia diagnóstica que provee información localizadora, metabólica y pronóstica en la mayoría de los pacientes.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Empirical radioiodine therapy as diagnostic strategy to identify occult lesions in thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin levels but no structurally identifiable disease

Abstract

Objectives: a) To establish the prevalence of positive post-therapeutic ^{131}I whole-body scan (PWBS) results in patients with elevated thyroglobulin (Tg) levels and with no structurally identifiable disease; b) to calculate stimulated and suppressed Tg cut-off values with the highest accuracy using ROC analyses; c) to describe positive PWBS-related clinical and histopathology factors.

Methods: A retrospective assessment is presented of PWBS results in 40 patients (34 female) between 14 and 74 years of age with differentiated thyroid cancer (DTC) who were treated with empirical radioiodine therapy at the *Instituto Nacional de Cancerología* between 2003 and 2009, and with a stimulated Tg ≥ 10 ng/ml with no structurally identifiable disease.

Results: PWBS revealed a pathological uptake in 24 (60%) patients. The highest diagnostic accuracies of serum Tg for abnormal ^{131}I uptake in PWBS were 1.89 ng/ml for suppressed Tg and 25 ng/ml for stimulated Tg. Factors such as age ≥ 45 years, aggressive variants, and other poor outcome predictors, tumor size > 4 cm, extra-institutional first surgery, postoperative thyroglobulin > 30 ng/ml and structurally incomplete tumor response to initial treatment, were more frequently related to positive PWBS.

Conclusion: PWBS is a diagnostic strategy that provides localizing, metabolic and prognostic information in most patients with elevated Tg levels and with no structurally identifiable disease.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La tiroidectomía, la terapia con ^{131}I y la supresión con hormona tiroidea son el eje del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. El 95% de los pacientes sobrevive más de 5 años y el 92% sobrevive más de 20 años. Dependiendo del tratamiento inicial y de otras variables pronósticas, aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides experimentará recurrencias tumorales durante varias décadas y el 66% de ellas durante la primera década después del tratamiento inicial¹.

La tiroglobulina sérica y la ecografía de cuello son las herramientas esenciales para el seguimiento posquirúrgico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides². En ausencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, un valor de tiroglobulina $< 0,5$ ng/ml bajo estimulación con TSH recombinante humana (rhTSH) tiene una probabilidad del 98%-99,5% para identificar pacientes libres de enfermedad³. Por el contrario, un valor de corte de 2 ng/ml para la tiroglobulina estimulada con rhTSH o con privación hormonal es altamente sensible para identificar pacientes con tumor persistente⁴.

La ecografía de cuello es la primera modalidad imagenológica que se practica en pacientes con tiroglobulina elevada porque la diseminación de la enfermedad casi

siempre comienza con linfadenopatías cervicales⁵. Juntas, la tiroglobulina sérica y la ecografía tienen la mejor exactitud diagnóstica para detectar enfermedad persistente en el cuello⁶. La citología aspirativa con aguja fina (ACAF) bajo guía ecográfica de los nódulos sospechosos⁷ mejora la especificidad del método². Sin embargo, los resultados de la ecografía y, en general, de las técnicas convencionales de imagen no son siempre concluyentes, especialmente en el cuello operado y particularmente en los pacientes cuya cirugía inicial no fue óptima o no fue practicada por manos expertas, o en quienes la terapia con ^{131}I no se administró bajo condiciones de preparación adecuadas. En estas circunstancias es difícil establecer si un valor detectable de tiroglobulina —a veces coexistente con cambios sutiles en la ecografía— representa enfermedad residual macro o microscópica o si es el producto de residuos tiroideos normales⁸. Hasta 2/3 partes de los pacientes con niveles detectables de tiroglobulina estimulada un año después del tratamiento inicial sin otra evidencia de enfermedad tendrán valores normales en el siguiente control sin necesidad de tratamiento adicional⁹. Esto ocurre por la desaparición lenta de las células tiroideas irradiadas —tanto benignas como malignas—¹⁰. En los pacientes con enfermedad persistente la tiroglobulina se elevará gradualmente y

la mayoría requerirá tratamiento adicional¹¹. Cuando la tiroglobulina estimulada alcanza o supera los 10 ng/ml en ausencia de enfermedad estructuralmente identificable hay que considerar la administración empírica de una actividad terapéutica de ^{131}I (100-200 mCi) puesto que en el 62% de los casos la carga tumoral será suficiente para ser detectada en el rastreo postterapia¹². El pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica mejora si la enfermedad se detecta y se trata tempranamente¹³⁻¹⁵ antes de que se desarrollen macrometástasis^{16,17}.

La terapia empírica con ^{131}I puede potenciar el rendimiento diagnóstico del rastreo con ^{131}I , proveer información localizadora útil para establecer la mejor estrategia de manejo, caracterizar la integridad del mecanismo de captación y metabolismo del ^{131}I en las lesiones (funcionalidad y desdiferenciación del tumor), proveer (potencialmente) un efecto terapéutico en algunos pacientes.

Los objetivos del presente estudio fueron: establecer la prevalencia de resultados positivos en el rastreo postterapia empírica obtenido en una serie de pacientes con cáncer de tiroides con valores de tiroglobulina estimulada ≥ 10 ng/ml en ausencia de enfermedad estructuralmente identificable; determinar los valores de corte de tiroglobulina estimulada y suprimida que mejor predijeron el resultado del rastreo postterapia empírica, y describir los factores clínicos e histopatológicos asociados a rastreos positivos.

Métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico histológico de cáncer diferenciado de tiroides bajo seguimiento en el INC que recibieron terapia empírica con ^{131}I entre el 2003 y el 2009. Se incluyeron pacientes de cualquier edad y género tratados con tiroidectomía total/casi total y ablación/terapia adyuvante con ^{131}I a quienes en cualquier momento del seguimiento se les detectó un valor de tiroglobulina estimulada ≥ 10 ng/ml en ausencia de enfermedad estructural identificable o con hallazgos sospechosos o indeterminados en la ecografía de cuello con ACAF negativo para tumor. Los controles repetitivos y estudios imaginológicos adicionales se hicieron a discreción de los médicos tratantes. Se excluyeron pacientes con cirugía incompleta o metástasis a distancia o sin tratamiento complementario con ^{131}I o sin revisión de patología en el INC. Los pacientes con anticuerpos antitiroglobulina > 60 ng/ml fueron excluidos de los análisis cuantitativos. Antes del tratamiento se cuantificaron los valores de TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina.

Se administraron entre 100 y 200 mCi de ^{131}I después de un período de privación hormonal suficiente para obtener una TSH $\geq 25-30$ mU/L (generalmente 2-4 semanas). A todos los pacientes se les prescribió dieta baja en yodo y se les hizo rastreo corporal según el protocolo institucional¹⁸. Se interpretaron como anormales las captaciones diferentes a la distribución fisiológica del trazador y se localizaron topográficamente en lecho, cuello, mediastino, pulmones u otras. No se empleó SPECT/CT.

Se cuantificó la frecuencia de resultados positivos en los rastreos postterapia obtenidos en la población de estudio y se hizo un análisis de curvas ROC para establecer los valores de corte de tiroglobulina suprimida y estimulada que

mejor discriminaron los resultados del rastreo postterapia. Se hicieron tablas con las principales variables clínicas y socio-demográficas de los pacientes y se cuantificaron valores de estadística descriptiva.

Para la cuantificación de la tiroglobulina sérica en el laboratorio institucional se utilizó un método de quimioluminiscencia (Immulite 2000 Thyroglobulin; Diagnostic Products, Los Angeles, California) con una sensibilidad de detección de 0,2 ng/ml.

El estudio se condujo bajo aprobación del Comité de Ética en Investigación del INC.

Resultados

Pacientes

Se identificaron 40 pacientes (34 mujeres) entre 14 y 74 años de edad (prom \pm DE, 42,5 \pm 13,5 años) que cumplieron los criterios de inclusión. A excepción de un caso de cáncer foliular oncocítico ampliamente invasivo, todos los pacientes tenían cáncer papilar de tiroides. La [tabla 1](#) describe las características de los pacientes.

Tratamiento inicial

Todos los pacientes fueron inicialmente tratados con tiroidectomía total/casi total y ablación/terapia adyuvante con ^{131}I . Se hizo vaciamiento central profiláctico en el 77%. El 47% requirió vaciamiento radical modificado ipsilateral o contralateral, generalmente en un segundo tiempo quirúrgico. La primera cirugía fue extrahospitalaria en 27 pacientes (67%). Dieciséis (40%) pacientes fueron reintervenidos inmediatamente antes ($N=12$) o después ($N=4$) de la ablación con ^{131}I para asegurar el control loco-regional de la enfermedad. La [tabla 2](#) resume los resultados de la tiroglobulina cuantificada al momento de la ablación y hallazgos del rastreo postablación.

Respuesta al tratamiento inicial

El protocolo del INC¹⁸ contempla que aproximadamente un año después del tratamiento inicial con cirugía y ablación o terapia adyuvante con ^{131}I se obtengan, como mínimo, un valor de tiroglobulina bajo privación hormonal, una ecografía de cuello con ACAF de lesiones sospechosas y un rastreo diagnóstico con 5 mCi de ^{131}I . Se aplicaron los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center^{19,20} para describir la respuesta al tratamiento inicial: 25 pacientes tuvieron una respuesta bioquímica incompleta (62%), 10 pacientes tuvieron una respuesta estructural incompleta (25%) y no se halló información suficiente para hacer una evaluación de la respuesta terapéutica para los dos pacientes restantes (5%). La [tabla 3](#) resume los resultados del análisis de respuesta al tratamiento inicial.

Resultados del rastreo postterapia y su relación con los niveles de tiroglobulina

El rastreo postterapia fue interpretado como positivo en 24 pacientes (60%) ([tabla 4](#)) cuyos resultados de

Tabla 1 Datos clínicos y patológicos de los pacientes

Característica	¹²⁵ I-131 Positivo N = 24 (60%)	¹²⁵ I-131 Negativo N = 16 (40%)	TOTAL N = 40 (100%)
<i>Sexo</i>			
Femenino	18 (75%)	16 (100%)	34 (85%)
Masculino	6 (25%)	0	6 (15%)
<i>Edad, promedio ± DE</i>	43,5 ± 14 años	41 ± 13 años	43 ± 1
<i>Tipo histológico</i>			
Cáncer papilar	23 (96%)	16 (100%)	39 (97%)
Cáncer folicular	1	0	1
<i>Variantes agresivas</i>			
Célula alta	1	0	1
Cáncer folicular oncocítico, ampliamente invasivo	1	0	1
Variables de mal pronóstico	3	0	3
Angioinvasión	2	0	2
CA papilar moderadamente diferenciado			
<i>Tamaño tumoral</i>			
No determinado	6 (25%)	2 (12%)	8 (20%)
≤ 2 cm	4 (17%)	6 (38%)	10 (25%)
> 2 a 4 cm	10 (42%)	7 (44%)	17 (42%)
> 4 cm	4 (17%)	1 (6%)	5 (12%)
<i>Extensión local</i>			
No determinado	2 (8%)	0	2 (5%)
Sin extensión extratiroidea	2 (8%)	1 (6%)	3 (7%)
Extensión mínima	18 (75%)	13 (81%)	31 (77%)
Extensión extensa	2 (8%)	2 (13%)	4 (10%)
<i>Extensión ganglionar</i>			
No determinado (Nx)	6 (25%)	1 (6%)	7 (17%)
Ganglios negativos (N0)	1 (4%)	2 (13%)	3 (7%)
Ganglios centrales (N1a)	4 (17%)	5 (31%)	9 (22%)
Ganglios laterales (N1b)	13 (53%)	8 (50%)	21 (52%)

tiroglobulina suprimida y estimulada (mediana) fueron 2,3 ng/ml (rango, 0,54-12 ng/ml) y 31 ng/ml (rango, 10-298 ng/ml), respectivamente. Asimismo, el rastreo postterapia se interpretó como negativo para enfermedad tumoral ávida por ¹²⁵I-131 en 16 pacientes cuyos resultados de tiroglobulina suprimida y estimulada (mediana) fueron 0,97 ng/ml (rango, 0,2-1,7 ng/ml) y 17 ng/ml (rango, 11-59 ng/ml), respectivamente. Nueve pacientes con tiroglobulina suprimida > 2 ng/ml y 10 de los 11 pacientes con tiroglobulina estimulada > 30 ng/ml tuvieron rastreos positivos. El rastreo fue negativo en 9 (64%) de los 14 pacientes con tiroglobulina suprimida ≤ 1 ng/ml.

Para el análisis con curvas ROC se excluyeron los valores de tiroglobulina suprimida que no fueron obtenidos con una TSH ≤ 0,1 UI/ml y los valores de tiroglobulina estimulada obtenidos con rhTSH. También se excluyeron los valores de tiroglobulina obtenidos en pacientes con anticuerpos anti-tiroglobulina > 60 ng/ml (identificados en la [tabla 4](#) como datos no disponibles). El valor de corte para la tiroglobulina suprimida fue 1,89 ng/ml y discriminó correctamente al 84% de los pacientes con una sensibilidad del 68,75% y una especificidad del 100%, mientras que para la tiroglobulina estimulada el valor de corte fue 25 ng/ml y discriminó correctamente al 75% de los pacientes con una sensibilidad del 60,87% y una especificidad del 93% ([fig. 1](#)).

Tendencias de los pacientes con rastreo postterapia empírica positivo

El rastreo postterapia fue positivo: en 13 de 19 (68%) pacientes con edad ≥ 45 años; en todos los pacientes de sexo masculino (n = 6); en todos los pacientes con variantes agresivas y otras variables de mal pronóstico (n = 7); en 4 de 5 pacientes con tumor primario > 4 cm; en 18 de 27 (67%) de los pacientes inicialmente operados en otros hospitales; en 9 de 12 (75%) pacientes con tiroglobulina postoperatoria > 30 ng/ml, y en 8 de 10 (80%) pacientes con respuesta estructural incompleta.

Discusión

La concentración sérica de tiroglobulina refleja la carga presente de tejido tiroideo diferenciado²¹⁻²³ el grado de estimulación del receptor de tirotrópina y la habilidad intrínseca del tumor para sintetizar y secretar tiroglobulina²⁴. Su detección en pacientes con ablación total del tejido tiroideo significa enfermedad persistente o recurrente²⁵. Cuando el rastreo diagnóstico con ¹²⁵I-131 es negativo y la tiroglobulina sérica está elevada, se pueden administrar 100 - 200 mCi de ¹²⁵I-131 empíricamente seguidos de un rastreo

Tabla 2 Descripción del tratamiento inicial

Característica	I-131 Positivo N = 24 (60%)	I-131 Negativo N = 16 (40%)	TOTAL N = 40 (100%)
<i>Cirugía</i>			
Tiroidectomía total	23 (96%)	16 (100%)	39 (98%)
Tiroidectomía casi total	1 (4%)	0	1 (2%)
Más vaciamiento central	18 (75%)	13 (81%)	31 (77%)
Más vaciamiento lateral	11 (46%)	8 (50%)	19 (47%)
Sin vaciamiento cervical	6 (25%)	3 (19%)	9 (22%)
<i>Primera cirugía extrahospitalaria</i>	18 (75%)	9 (56%)	27 (67%)
<i>Tg antes de ablación</i>			
Mediana	31 ng/ml	21 ng/ml	25 ng/ml
Rango	6,0-377 ng/ml	3,0-73 ng/ml	3,0-377 ng/ml
≤ 10 ng/ml	2 (8%)	2 (12%)	4 (10%)
11 - 30 ng/ml	6 (25%)	6 (37%)	12 (30%)
> 30 ng/ml	9 (37%)	3 (19%)	12 (30%)
Dato no disponible	7 (29%)	5 (31%)	12 (30%)
<i>Ablación con I-131</i>			
< 150 mCi	4 (17%)	3 (19%)	7 (18%)
≥ 150 mCi	20 (83%)	13 (81%)	33 (82%)
<i>Rastreo postablación</i>			
Lecho tiroideo	23 (96%)	15 (94%)	38 (95%)
Cuello	6 (25%)	5 (31%)	11 (28%)
Mediastino superior	2 (8%)	2 (12%)	4 (10%)
Pulmón	0	1 (6%)	1 (2%)
Negativo fuera de lecho	16 (67%)	8 (50%)	24 (60%)

posterapia. El tratamiento se puede repetir cada 6-12 meses hasta obtener un rastreo posterapia negativo²⁶. Bajo este criterio, la terapia empírica casi nunca es exitosa para lesiones > 1 cm (macrometástasis) porque raramente concentran suficiente I-131^{16,17}. Se emplean técnicas convencionales de imagenología diagnóstica antes de la terapia empírica para establecer si existe sustrato anatómico para una cirugía potencialmente curativa^{27,28}. La ecografía cervical con ACAF de lesiones sospechosas es la modalidad de elección para evaluar el lecho tiroideo y los ganglios regionales, sitios en donde se asientan la mayoría de las metástasis²⁷⁻²⁹. La tomografía computarizada (TC) es útil para la detección de metástasis a distancia³⁰,

particularmente las pulmonares que pueden pasar desapercibidas al rastreo con I-131 y a la FDG-PET por la menor resolución espacial de estas modalidades³¹.

Actualmente, la sensibilidad diagnóstica de la tiroglobulina estimulada es tal que permite identificar pacientes sin evidencia de enfermedad estructural. Una tiroglobulina estimulada > 2 ng/ml es altamente sensible para identificar enfermedad persistente⁴ pero se requieren controles periódicos con ecografía de cuello y TC de tórax para poder localizar las lesiones. Si bien esto generalmente se interpreta como enfermedad persistente de muy bajo volumen y significa un fracaso del tratamiento inicial, supuestamente llevado a cabo con la mejor resección quirúrgica y la

Tabla 3 Respuesta al tratamiento inicial

Característica	Rastreo posterapia empírica		
	Positivo	Negativo	TOTAL
Respuesta			
Incompleta bioquímica	14 (58%)	11 (69%)	25 (62%)
Incompleta estructural	8 (33%)	2 (12%)	10 (25%)
Indeterminada	1 (4%)	2 (12%)	3 (7%)
Sin evaluación de respuesta	1 (4%)	1 (6%)	2 (5%)
Actividad acumulada	153 ± 55 mCi (rango, 50-285 mCi)	157 ± 35 mCi (rango, 100-250 mCi)	155 ± 48 mCi (rango, 50-285 mCi)

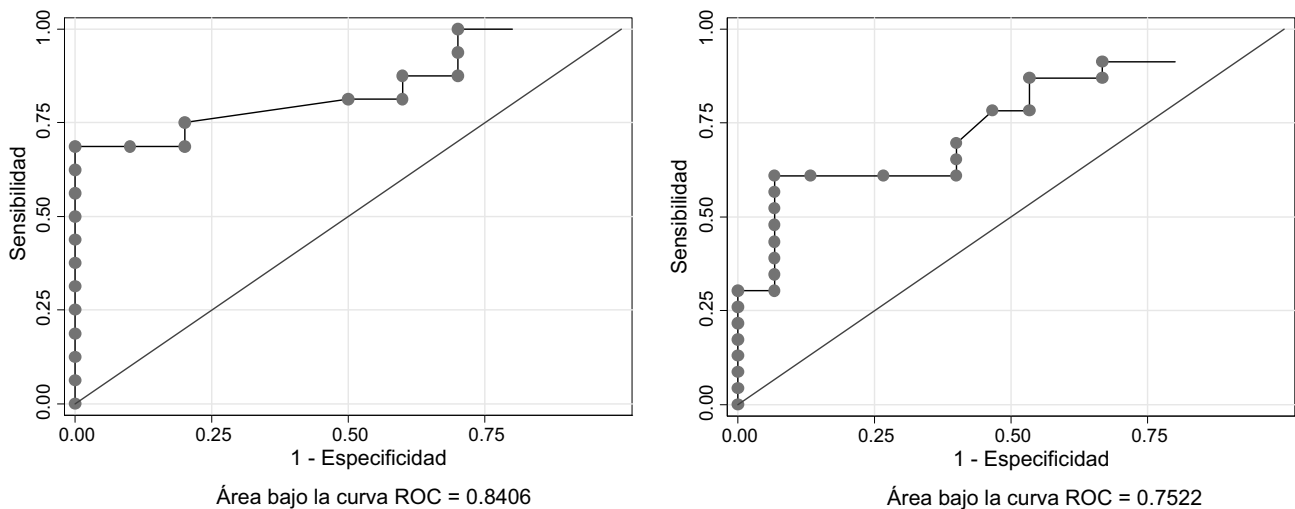


Figura 1 Curvas de características operativas del receptor (ROC) empleadas para determinar los valores de corte para tiroglobulina suprimida (izquierda) y estimulada (derecha) que con mayor exactitud predijeron captaciones anormales en el rastreo postterapia.

ablación con ^{131}I , se ha descrito que valores de tiroglobulina persistentemente detectables después de la ablación con ^{131}I pueden indicar presencia de células irradiadas que la continúan produciendo durante meses o años antes de desaparecer^{9,10,32}. Al administrar terapia empírica en estos pacientes se pueden interpretar erróneamente los descensos subsecuentes de la tiroglobulina como evidencia de respuesta exitosa⁹.

En los pacientes que experimentan recurrencias la tiroglobulina se incrementa o permanece constante³³. Las imágenes convencionales pueden ser particularmente difíciles de interpretar y no concluyentes si el tratamiento inicial se ha hecho de manera tórpida. Cuando la tiroglobulina estimulada alcanza o supera 10 ng/ml sin lesiones estructurales identificables o con imágenes no conclusivas se debe considerar la terapia empírica con ^{131}I como un recurso diagnóstico y terapéutico³⁴. La mayoría de estos pacientes tendrán lesiones < 1 cm en ecografía o TC (micrometástasis) que únicamente serán detectables con 100-200 mCi de ^{131}I y no con los 2-10 mCi que se utilizan para el rastreo diagnóstico. El rastreo postterapia con ^{131}I es el único método capaz de confirmar si una lesión capta ^{131}I . Adicionalmente, estos son los pacientes con mayor probabilidad de obtener un beneficio terapéutico¹⁶. La identificación de enfermedad nueva o persistente en las imágenes de medicina nuclear actualmente se interpreta como respuesta estructural incompleta¹⁹, en parte gracias al surgimiento del ^{131}I SPECT/CT, una técnica diagnóstica formidable capaz de detectar y localizar anatómicamente las lesiones que previamente no se identificaron en las imágenes diagnósticas convencionales³⁵⁻³⁸.

Los falsos negativos del rastreo postterapia pueden deberse a factores técnicos como: interferencia por yodo exógeno, pobre instrumentación y elevación inadecuada de la TSH³⁹, variables que en el INC están controladas y protocolizadas¹⁸. También pueden ocurrir por una captación de ^{131}I demasiado baja para ser visible, sea porque el tejido neoplásico tiene un mecanismo de captación de yodo defectuoso, porque ha ocurrido pérdida de la diferenciación o porque la masa de las lesiones es demasiado pequeña⁴⁰. En

estos casos puede ser útil la FDG-PET/CT, especialmente si la tendencia de la tiroglobulina se mantiene en aumento^{41,42}. La captación de FDG se asocia con resistencia al tratamiento con ^{131}I , peor pronóstico y comportamiento agresivo del tumor⁴³.

Existen factores del tratamiento inicial que son determinantes para obtener una respuesta completa como: la resección completa del tumor primario⁴⁴; la integridad de la resección quirúrgica proporcional a la extensión local y regional de la enfermedad⁴⁵; la dieta baja en yodo⁴⁶; la estimulación de la TSH antes de la ablación con ^{131}I ⁴⁶, y la correcta interpretación de los rastreos con ^{131}I ^{2,47}. Tuttle y cols²⁰ reportaron persistencia bioquímica en 18% de sus pacientes después del tratamiento inicial y en apenas el 34% la tiroglobulina estimulada descendió por debajo de 1 ng/ml a los dos años. En parte, le atribuyeron este desenlace al hecho de que muchos pacientes de su cohorte fueron inicialmente operados en otras instituciones antes de su remisión al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center para el seguimiento. En este nuestro estudio 27 pacientes (67%) fueron inicialmente manejados en otras instituciones. Esto implica un rigor heterogéneo para controlar aspectos que son críticos para la efectividad del manejo inicial. En efecto, 16 pacientes (40%) requirieron cirugía adicional antes de la ablación con ^{131}I o inmediatamente después de ella por enfermedad residual en los ganglios cervicales. El tiempo transcurrido entre la primera cirugía y la ablación con ^{131}I fue superior a 3 meses (mediana, 3,5 meses; rango, 1-12 meses) en 21 (52%) pacientes. En 28 pacientes con resultados disponibles la tiroglobulina postoperatoria fue < 10 ng/ml en apenas 4 (14%). Según un metaanálisis reciente este sería un factor favorable⁴⁸. En 15 pacientes (40%) el rastreo postablación mostró captaciones fuera del lecho tiroideo. Trámites administrativos dispendiosos, listas de espera y demoras en la remisión de los pacientes pudieron alterar el pronóstico al incrementar el lapso entre el diagnóstico y la cirugía inicial, y entre la cirugía inicial y la administración del ^{131}I ^{1,49}. En 35 pacientes con datos disponibles la respuesta al tratamiento inicial fue incompleta

Tabla 4 Características de los pacientes al momento de la terapia empírica con ^{131}I

Característica	Rastreo positivo N = 24 (60%)	Rastreo negativo N = 16 (40%)
<i>Tiempo entre la ablación y la terapia empírica (meses)</i>		
Promedio \pm DE	51 \pm 43	40 \pm 38
Mediana	38	21
Rango	14-168	13-121
<i>Tg suprimida (ng/ml)*</i>		
Mediana	2,30	0,97
Rango	0,54-12	0,20-1,70
\leq 1 ng/ml	5 (21%)	9 (56%)
> 1 ng/ml a 2 ng/ml	2 (8%)	1 (6%)
> 2 ng/ml	9 (38%)	0
Dato no disponible	8 (33%)	6 (38%)
<i>Tg estimulada (ng/ml)**</i>		
Mediana	31	17
Rango	10-298	11-59
11 - 30 ng/ml	10 (42%)	13 (81%)
> 30 ng/ml	10 (42%)	1 (6%)
Dato no disponible	4 (16%)	2 (13%)
<i>Actividad de ^{131}I para terapia empírica</i>		
Mediana	150 mCi	150 mCi
Rango	100-200 mCi	100-200 mCi
<i>Captaciones anormales en el rastreo postterapia empírica</i>		
Negativo	0	16
Lecho	6 (25%)	0
Cuello	17 (71%)	0
Tórax	10 (42%)	0

* Valor de Tg suprimida (TSH \leq 0,1 mUI/L).

** Valor de Tg estimulada (TSH > 25 mUI/L y ATg < 60 ng/ml).

en todos: bioquímicamente en 25 y estructuralmente en 10, según los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center^{19,20}.

No hay consenso acerca del nivel de tiroglobulina que debería precipitar el tratamiento con ^{131}I , especialmente por la variabilidad interensayo y la pobre reproducibilidad entre laboratorios⁵⁰. Tres factores merecen consideración: entre mayor sea el valor de tiroglobulina mayor será la probabilidad de obtener un rastreo positivo³⁴; la tendencia al aumento en mediciones consecutivas del

valor de tiroglobulina es un indicador más confiable que un valor aislado^{10,33,51} pero es posible interpretar valores aislados si son muy altos⁵², y la variabilidad de la prueba justifica que cada hospital defina su propio valor de corte⁹. En el análisis correspondiente a este estudio, en las curvas ROC los valores de corte que mejor predijeron resultados positivos en el rastreo postterapia empírica fueron de 1,89 ng/ml para la tiroglobulina suprimida y de 25 ng/ml para la estimulada. El rastreo postterapia empírica mostró captaciones anormales en 24 (60%) pacientes con tiroglobulina estimulada \geq 10 ng/ml. Las características más frecuentes en los pacientes con rastreo positivo fueron: sexo masculino (25% vs 0% en pacientes con rastreo negativo); edad al diagnóstico (mediana, 46 años vs 38 años); variantes agresivas u otras variables de mal pronóstico (7 casos vs 0), tumor primario > 4 cm (17% vs 6%); valor de tiroglobulina posquirúrgica (mediana, 31 ng/ml vs 21 ng/ml); respuesta estructuralmente incompleta al tratamiento inicial (33% vs 12%); tiroglobulina suprimida > 2 ng/ml al momento de la terapia empírica (38% vs 0); tiroglobulina estimulada > 30 ng/ml al momento de la terapia empírica (42% vs 6%); mediana de tiroglobulina suprimida al momento de la terapia empírica (2,3 ng/ml vs 0,97 ng/ml); mediana de tiroglobulina estimulada al momento de la terapia empírica (31 ng/ml vs 17 ng/ml); cirugía inicial extrahistológica (75% vs 56%), y tiempo entre la cirugía inicial y la terapia empírica (mediana, 38 meses vs 21 meses). Los resultados están resumidos en las tablas 1-4.

Todos los pacientes con tiroglobulina estimulada > 30 ng/ml —a excepción de uno— y todos los pacientes con tiroglobulina suprimida > 2 ng/ml tuvieron resultados positivos en el rastreo postterapia empírica (tabla 4). Todos los pacientes con rastreo negativo tuvieron tiroglobulina suprimida < 2 ng/ml, e incluso en 11 pacientes el grado de supresión fue \leq 1 ng/ml, una peculiaridad que según Vural y cols⁵³ debería incluirse en la definición de resultados verdaderos negativos. Se ha descrito que la tiroglobulina se hace detectable después de estimularla con rhTSH en el 15%-20% de los pacientes. Posteriormente los niveles descienden a lo largo de meses o años hasta hacerse indetectables en 2/3 de estos pacientes⁵⁴.

En conclusión, la terapia empírica es una estrategia diagnóstica útil en pacientes con tiroglobulina elevada sin evidencia de enfermedad estructural identificable que tengan alto riesgo de enfermedad persistente o recurrente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los médicos especialistas de la junta de cáncer de tiroides del Instituto Nacional de Cancerología por ser una fuente permanente de conocimientos, ideas y preguntas de investigación. Al Dr. Ricardo Sánchez del Grupo de Epidemiología Clínica por ayudarnos con el análisis estadístico de la información del estudio.

Bibliografía

- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418–28.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al., American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
- Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotrophin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5047–57.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Braverman LE, Pacini F, Haugen B, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1433–41.
- Durante C, Costante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocrine-related cancer.* 2013;20:R141–54.
- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotrophin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3668–73.
- Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travaglini JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3590–4.
- Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2008;14:764–74.
- Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic I-131 whole-body scan: comparison of patients treated with high I-131 activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4092–7.
- Baudin E, Cao CD, Cailleux AF, Leboulleux S, Travaglini JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1107–11.
- Robbins R, Schlumberger M. The evolving role of I-131 for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005;46:285–375.
- Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric I-131 therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative I-131 whole-body scanning results? *J Nucl Med.* 2005;46:1164–70.
- Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest.* 1999;22 suppl:3–7.
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travaglini JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996;37:598–605.
- Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med.* 1993;34:1626–31.
- Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1500–4.
- Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in Tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1521–6.
- Garavito G, Llamas-Olier A, Cadena E, De los Reyes A, Hurtado G, Rojas L, et al. Manejo multidisciplinario del cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Cancerol.* 2010;14:65–77.
- Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid.* 2011;21:1317–22.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20:1341–9.
- Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid.* 1999;9:435–41.
- Zanotti-Fregonara P, Keller I, Calzada-Nocaudie M, Al-Nahhas A, Devaux JY, Grassetto G, et al. Increased serum thyroglobulin levels and negative imaging in thyroid cancer patients: are there sources of benign secretion? A speculative short review. *Nucl Med Commun.* 2010;31:1054–8.
- Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2002;12:707–11.
- Savin S, Cvejic, Mijatovic L, Simonovic S. Measuring thyroglobulin concentrations in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Medical Biochem.* 2010;29:243–53.
- Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:249–52.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297–306.
- Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg.* 2006;141:489–94.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery.* 2003;134:946–54.
- Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 2003;97:90–6.

30. Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A, Jentzen W, Rosenbaum SJ, Kühl H, et al. Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of 124I-PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:950–7.
31. Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I, Kresnik E, Gallowitsch HJ, Gomez I, et al. Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:487–95.
32. Alzahrani AS, Mohamed G, Al Shammari A, Aldasouqui S, Abdal Salam S, Shoukri M. Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:540–6.
33. Yim JH, Kim EY, Kim WB, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Long-term consequence of elevated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23:58–63.
34. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1447–63.
35. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of ¹³¹I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med*. 2009;50:18–23.
36. Glazer DI, Brown RKJ, Wong KK, Savas H, Gross MD, Avram AM. SPECT/CT evaluation of unusual physiologic radioiodine biodistributions: pearls and pitfalls in image interpretation. *Radiographics*. 2013;33:397–418.
37. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med*. 2009;50:184–90.
38. Avram A. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J Nucl Med*. 2012;53:754–64.
39. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid*. 1997;7:273–6.
40. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and 131I whole-body scanning. *J Nucl Med*. 2005;46:1473–80.
41. Shammass A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007;48:221–6.
42. Bertagna F, Biasiotto G, Orlando E, Bosio G, Giubbini R. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients affected by differentiated thyroid carcinoma, high thyroglobulin level, and negative ¹³¹I scan: review of the literature. *Jpn J Radiol*. 2010;28:629–36.
43. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of (18F)-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid*. 2001;11:1169–75.
44. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:1050–8.
45. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246:375–84.
46. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNM practice guideline for therapy of thyroid disease with I-131 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53:1–19.
47. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factor for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5723–9.
48. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2754–63.
49. Higashi T, Nishii R, Yamada S, Nakamoto Y, Ishizu K, Kawase S, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. *J Nucl Med*. 2011;52:683–9.
50. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement: techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24:841–63.
51. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21:707–16.
52. Mazzaferri E. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med*. 2005;46:1079–88.
53. Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med*. 2012;37:953–9.
54. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of ¹³¹I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005;46:285–375.