

Hipotiroidismo primario posradioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

J.C. FERRER^a, M.F. MASSÓ^b, J.R. ALBA^c, E. ZAPATER^c, J. BASTERRA^c Y A. HERRERA^a

^aSección de Endocrinología y Diabetes. Servicio de Medicina Interna. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^bMedicina Familiar y Comunitaria. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^cServicio de Otorrinolaringología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

PRIMARY HYPOTHYROIDISM AFTER RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

Introduction: Radiotherapy in the treatment of cancer of the head and neck can cause hypothyroidism. Our aim was to study the development of thyroid hypofunction in these patients.

Patients and methods: We performed a retrospective analysis of 194 patients who underwent radiotherapy for head and neck cancer. Thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) levels were determined at 3, 6 and 12 months after radiotherapy and then annually during follow-up. Hypothyroidism was classified as subclinical (SHT) (an increase of TSG and normal FT4 levels) and clinical (CHT) (an increase of TSH and a decrease of FT4). The association between hypothyroidism and age, sex, histological type of the tumor, radiation dose and use of chemotherapy was analyzed.

Results: With a mean follow-up of 4.2 years, 56 patients showed elevated TSH levels (SHT in 39 patients and CHT in 17). The mean time to diagnosis was 3.0 ± 1.8 years (SHT 2.6 ± 1.5 years, CHT 4 ± 1.9 years; $p < 0.05$). Eighty percent of the patients were diagnosed between the second and the sixth year after radiotherapy. Age, histological type, radiation dose and use of chemotherapy did not affect the probability of developing hypothyroidism. Sex had a predictive value (66.6% in women *versus* 25.8% in men; $p < 0.05$).

Conclusions: The incidence rate of hypothyroidism after radiotherapy in patients with cancer of the head and neck is high. Prolonged follow-up of TSH levels should be performed in these patients after radiotherapy.

Key words: Hypothyroidism. Radiotherapy. Head and neck cancer.

Introducción: El tratamiento con radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello es una causa de hipotiroidismo. Nos proponemos estudiar el desarrollo de hipofunción tiroidea en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 194 pacientes tratados con radioterapia por cáncer de cabeza y cuello. Se determinó la tiroxina (TSH) y la tiroxina (T_4) libre a los 3, los 6 y los 12 meses después de la radioterapia y anualmente durante el seguimiento. El hipotiroidismo se clasificó como subclínico (aumento de la TSH y la T_4 libre normal) y clínico (aumento de la TSH y disminución de la T_4 libre). Se analizó la relación del hipotiroidismo con edad, sexo, estirpe histológica del tumor, dosis de radiación y el uso de quimioterapia.

Resultados: Con una media de seguimiento de 4,2 años, 56 pacientes presentaron elevación de la TSH (39 pacientes subclínico y 17 clínico). El tiempo medio para el diagnóstico fue de $3,0 \pm 1,8$ años (subclínico $2,6 \pm 1,5$ años, clínico $4 \pm 1,9$ años; $p < 0,05$). El 80% de los pacientes fueron diagnosticados entre el segundo y el sexto año desde la radioterapia. La edad, la histología del tumor, la dosis de radiación y el uso de quimioterapia no modificaron la probabilidad de desarrollar hipotiroidismo. El sexo demostró un valor predictor (un 66,6 frente a un 25,8% en mujeres y varones, respectivamente; $p < 0,05$).

Conclusiones: La tasa de incidencia de hipotiroidismo después de radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello es elevada. Es importante determinar la TSH durante un largo período de tiempo después de la radioterapia.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Radioterapia. Cáncer de cabeza y cuello.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de cabeza y cuello tienen una incidencia de 0,5 a 3% dentro de las diferentes localizaciones de cáncer, y son más frecuentes en varones¹. Su tratamiento incluye habitualmente cirugía, radioterapia o una combinación de ambas. En ocasiones se emplea quimioterapia adyuvante. El tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello ocasiona, como efecto secundario, la apari-

Correspondencia: Dr. J.C. Ferrer García.
Unidad de Diabetes-Sección de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España.
Correo electrónico: ferrer_juagar@gva.es

Manuscrito recibido el 9-12-2004; aceptado para su publicación el 11-04-2005

ción de hipotiroidismo. El riesgo de hipotiroidismo primario en estos pacientes es muy variable según la bibliografía y pueden encontrarse incidencias del 14 al 48%, al revisar distintas series²⁻⁵. Cuando la radioterapia se combina con cirugía el riesgo es mayor, con incidencias de hasta el 70 y el 90%, sobre todo si la resección incluye hemitiroidectomía^{6,7}. En la mayoría de estos estudios los períodos de seguimiento medios son inferiores a 4 años.

A pesar de tratarse de un tema ampliamente conocido, el número de estudios es reducido, la mayoría retrospectivos. Los datos sobre población española son también escasos.

El objetivo de este trabajo es determinar: *a*) la incidencia de hipotiroidismo clínico (HTC) y subclínico (HTS) tras radioterapia en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello; *b*) el tiempo medio en el que se diagnostica la disfunción tiroidea, y *c*) la relación con otros factores que puedan influir en la aparición de hipotiroidismo, como el sexo, la localización del tumor, la dosis de radiación o el tratamiento con quimioterapia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se recoge, de forma retrospectiva, a 194 pacientes (179 varones y 15 mujeres) diagnosticados de neoplasias de cabeza y cuello desde 1997 hasta 2004. La localización de los tumores se especifica en la tabla 1. Todos los pacientes fueron tratados con cirugía (que no incluyó resección tiroidea) y radioterapia. La dosis media de radioterapia administrada fue de $66,05 \pm 15,7$ Gy. La quimioterapia se administró a 21 pacientes. Se excluyó a los pacientes que fallecieron o se perdieron durante el seguimiento y a aquéllos diagnosticados de hipotiroidismo antes de la radioterapia.

Para el cribado de la disfunción tiroidea se determinó la tirotrópina (TSH) y la tiroxina (T_4) libre a los 3, los 6 y los 12 meses durante el primer año y anualmente a partir del segundo, siguiendo la rutina establecida por nuestro centro. Según los valores de normalidad del laboratorio se definió el HTS (valores de TSH superiores a $5 \mu\text{U/ml}$, con T_4 libre normal) y el HTC (elevación de TSH con valores de T_4 libre inferiores a $0,93 \text{ ng/dl}$). El aumento de TSH se confirmó en un mínimo de 2 determinaciones. A los pacientes que mostraron aumento de TSH se les solicitaron también anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina).

Se analizó la posible influencia del sexo, la edad, la estirpe anatomopatológica del tumor, la dosis de radiación y el uso de quimioterapia sobre la disfunción tiroidea.

Para el análisis estadístico se empleó el paquete informático SPSS versión 11.0. Se utilizó la prueba de la χ^2 , el test exacto de Fischer o el test de la *t* de Student, según procediera. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Para los 194 pacientes el período de seguimiento medio fue de 4,2 años (de 6 meses a 7 años). Cincuenta y seis pacientes (28,9%) presentaron elevación de TSH. Se clasificaron como HTS 39 pacientes (20,9%),

TABLA 1. Distribución por frecuencias de los tumores según su origen

Origen de la neoplasia	N	Porcentaje
Laringe	87	44,8
Orofaringe	41	21,1
Lengua	17	8,8
Faringolaringe	11	5,7
Mandíbula	6	3,1
Parótida	6	3,1
Metástasis (primaria desconocida)	6	3,1
Cavum	4	2,1
Pelvis lingual	3	1,5
Metástasis de melanoma	3	1,5
Faringe	2	1
Seno maxilar	1	0,5
Otros	7	3,6
Total	194	100

TABLA 2. Características de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo posradioterapia y su comparación con individuos irradiados con valores normales de TSH

	Hipotiroidismo clínico/subclínico	Pacientes sin elevación de TSH	p
Varones/Mujeres	46/10	129/9	< 0,01
Edad al diagnóstico (años)	$51,8 \pm 13,6$	$55,4 \pm 10,4$	NS
N.º de pacientes tratados con quimioterapia	6	16	NS
Enolismo (%)	51	73,9	< 0,05
Tabaquismo (%)	64	94,9	< 0,05
Localización (%)			
Supraglótico	75	84,7	
Glótico	21,4	13,1	NS
Subglótico	3,6	2,2	
Carcinoma epidermoide (%)	92,8	93,5	NS
Dosis de radiación (Gy)	$66,2 \pm 17,1$	$61,0 \pm 6,7$	NS

TSH: tirotrópina; NS: no significativo.

y 17 (8,7%) como HTC. Las medias de TSH para los pacientes con HTS y HTC fueron $8,9 \pm 7,6$ y $40,9 \pm 35,4 \mu\text{U/ml}$, respectivamente. Las medias de T_4 libre fueron de $1,13 \pm 0,1 \text{ ng/dl}$ en el grupo de HTS y de $0,72 \pm 0,22$ en el de HTC. Las características de los pacientes con hipotiroidismo y su comparación con los sujetos en que no se elevaron los valores de TSH se muestran en la tabla 2.

El tiempo medio para el diagnóstico de hipotiroidismo fue de $3,0 \pm 1,8$ años (HTS $2,6 \pm 1,5$ años, HTC $4 \pm 1,9$ años; $p < 0,05$). La incidencia por años de seguimiento se expone en la tabla 3.

La edad, la estirpe anatomopatológica del tumor, la dosis de radiación y el uso de quimioterapia no fueron variables que influyeran sobre la incidencia de hipotiroidismo. Se obtuvieron diferencias al comparar por sexos: la incidencia de hipotiroidismo fue mayor en mujeres (el 66,6% [10 de 15] frente al 25,8% [46 de 178] en varones; $p < 0,05$). Los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina fueron po-

TABLA 3. Distribución temporal del número de pacientes diagnosticados de hipotiroidismo (HTS e HTC) desde la administración de radioterapia

Año	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
HTS	4 (7,1)	8 (14,3)	8 (14,3)	8 (14,3)	7 (12,5)	5 (8,9)	2 (3,6)	1 (1,8)
HTC	0 (0)	1 (1,8)	3 (5,3)	1 (1,8)	3 (5,3)	1 (1,8)	3 (5,3)	1 (1,8)
Total	4 (7,1)	9 (16,1)	11 (19,6)	9 (16,1)	10 (17,8)	6 (10,7)	5 (8,9)	2 (3,6)

Entre paréntesis aparece el porcentaje de pacientes.

HTS: hipotiroidismo subclínico; HTC: hipotiroidismo clínico.

sitivos en 3 (2 mujeres y 1 varón) y 2 pacientes (2 varones), respectivamente.

Al comparar a los sujetos según desarrollaran HTC y HTS, no se hallaron variables diferentes entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

La incidencia de hipotiroidismo como consecuencia del tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello no ha sido claramente establecida. Estudios previos muestran que del 6 al 47% de los sujetos que reciben radioterapia como único tratamiento para la neoplasia presentan hipotiroidismo^{2,8,9}. La radioterapia provoca un fenómeno de fibrosis que afecta a la vascularización y a la propia glándula tiroidea¹⁰. Se han descrito también reacciones autoinmunitarias contra el tiroides como consecuencia de la radioterapia¹¹. La combinación de cirugía (no tiroidea) y radioterapia ofrece incidencias discretamente superiores, del 12 al 59%^{7,12,13}. La cirugía puede reseca vasos que comprometan al tiroides e incluso afectar de forma directa a la glándula si existen complicaciones locales. El tratamiento quirúrgico de tumores subglóticos puede afectar con mayor frecuencia a la glándula tiroidea y aumentar la incidencia de hipotiroidismo en los tumores primarios de esta localización¹⁴. Cuando, además de la radioterapia, la cirugía incluye resección parcial del tiroides, la incidencia de hipotiroidismo aumenta hasta el 61 al 92%^{7,12}. Nuestro estudio muestra una incidencia cercana al 30% con la combinación radioterapia-cirugía no tiroidea que es similar a otras series.

La incidencia de HTS es mayor que la de HTC en la mayoría de trabajos. Kumpulainen et al¹⁵ presentan una serie con 17 pacientes con disfunción tiroidea de los que sólo 1 mostró HTC. En nuestro estudio se confirma este aspecto, aunque con mayor incidencia del HTC.

El inicio de la disfunción tiroidea en estos pacientes es también objeto de controversia. En la mayoría de los estudios la media de seguimiento es inferior a 4 años^{2,4,5,12}. Si se incluye a sujetos sometidos a tiroidectomías parciales la aparición de hipotiroidismo suele ser temprana, durante los primeros 14 meses⁹. Mercado et al¹⁶ realizaron un estudio interesante con pacientes tratados sólo con radioterapia o, en algunos casos, radioterapia y quimioterapia adyuvante. El seguimiento medio fue de 4 años y el tiempo medio de

desarrollo de hipotiroidismo, de 1,4 años. Los autores analizaron la incidencia estimada de hipotiroidismo utilizando la prueba de Kaplan-Meier y concluyeron con porcentajes del 48 y el 67% a los 5 y 8 años, respectivamente¹⁶. Otro estudio que alcanzó un seguimiento de hasta 20 años en algunos pacientes mostró incidencias similares antes y después del sexto año (el 22 y el 25%, respectivamente), si bien en este trabajo no se realizó la determinación periódica de TSH desde la irradiación¹⁵. En general, al analizar los diferentes estudios se cumple la premisa de que existe una mayor incidencia de hipotiroidismo cuanto mayor es el período de seguimiento¹⁶. Nuestro estudio muestra la mayor incidencia entre el segundo y el quinto año, lo que confirma la necesidad de realizar largos períodos de seguimiento. Los pacientes con HTC se diagnostican más tardíamente, probablemente como consecuencia de un efecto progresivo, pero lento, de la radiación sobre la glándula. Atendiendo a los resultados obtenidos por nuestro grupo, proponemos un esquema de cribado que incluya la determinación de TSH al menos una vez al año durante los 10 años siguientes al tratamiento con radioterapia.

En general, la edad, la localización del tumor y la combinación con quimioterapia no se han considerado factores relacionados con el hipotiroidismo^{3,16}. Aunque la mayoría de estudios no encuentran relación con la dosis total de radiación, en algún artículo se ha relacionado el volumen de tejido irradiado con la incidencia de hipotiroidismo^{11,17}. El sexo femenino, como ocurre en nuestro trabajo, ya se ha asociado a la aparición de hipotiroidismo en estudios previos¹⁸. Mercado et al¹⁶ muestran incidencias menores en sujetos afroamericanos y sugieren que la raza negra podría ser un factor protector.

En conclusión, existe una incidencia elevada de hipotiroidismo primario en pacientes tratados con radioterapia por tumores de cabeza y cuello. En estos pacientes es recomendable iniciar el cribado mediante determinación de TSH durante el primer año después de la radioterapia y mantenerlo durante un largo período, dado que su efecto sobre el tiroides puede manifestarse tardíamente.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Juan Girbés Borrás. Sección de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:7-33.
2. Liening DA, Duncan NO, Blakslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Laryngol Head Neck Surg*. 1990;103:10-3.
3. Tell R, Sjödin H, Lundell G, Lewin F, Lewenshon R. Hypothyroidism after external radiotherapy for neck and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:303-8.
4. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:279-83.
5. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate análisis of risk factors. *Radiother Oncol*. 1992;25:31-6.
6. Donnelly MJ, O'Meara M, O'Dwyer TP. Thyroid dysfunction following combined therapy for laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 1995;20:254-7.
7. Weissler MC, Berry BW. Thyroid stimulating hormone levels after radiotherapy and combined therapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 1991;13:420-3.
8. Kuten A, Lubochitski R, Fischerman G, Dale J, Stein ME. Post-radiotherapy hypothyroidism: radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy. *J Surg Oncol*. 1996;61:281-3.
9. Nishiyama K, Tanaka E, Tarui Y, Miyauchi K, Okagawa K. A prospective analysis of subacute function dysfunction after neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:439-44.
10. Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:211-7.
11. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:369-84.
12. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferrri EL, Hogdson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:652-7.
13. Tami TA, Gómez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol*. 1992;13:357-62.
14. Romero A, Esteban F, Delgado M, Solanillas J, Soldado L, Fernández I, et al. Hipotiroidismo en pacientes tratados de cáncer de laringe: resultados preliminares. *Acta Otorrinolaring Esp*. 1999;50:205-10.
15. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, Johansson RT, Siminen PM, Térraba MT, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother and Oncol*. 2000;57:97-101.
16. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism. A frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2892-7.
17. Yoden E, Soejima T, Maruta T, Demizu Y, Nishimura H, Sasaki R, et al. Hypothyroidism after radiotherapy of the neck. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2004;64:146-50.
18. León X, Gras JR, Pérez A, Rodríguez J, De Andrés L, Orus C, et al. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259:193-6.