

Terapia ablativa con yodo-131: juicio crítico de la evidencia. ¿Tiempo de cambiar paradigmas?

Edgard Rodríguez¹, Sonia Merlano¹, Ramón Murgueitio¹, Oscar Medina².

1 - Departamento de Medicina Nuclear, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia..

2 - División de Endocrinología, Departamento Médico, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia..

Editorial

La terapia ablativa con yodo-131 (¹³¹I) posterior a la tiroidectomía total en pacientes con cáncer bien diferenciado de tiroides es una práctica bien establecida pero sustentada en estudios observacionales de cohorte histórica, con pobre definición de los desenlaces medidos y poblaciones muy heterogéneas.

Hemos revisado la literatura en busca de argumentos basados en evidencia para la adopción de los diferentes rangos de dosis de ¹³¹I en los escenarios en los que se considere que la terapia ablativa esté indicada y hemos considerado algunos aspectos derivados de las diferentes escuelas, para incluso evaluar la posibilidad de no administrar yodo en algunos casos específicos.

Publicaciones recientes aparecidos en el New England Journal of Medicine (NEJM) enfocadas en el tratamiento con ¹³¹I en cáncer diferenciado de tiroides, con diseño aleatorio, ciego y multicéntrico, buscaron medir el éxito de la ablación con dosis de 30 mCi ó 100 mCi con TSH liberada sin levotiroxina, o bajo estímulo con TSH recombinante humana (rhTSH). Estos trabajos fueron conducidos en Francia por Schlumberger et al⁽¹⁾ y en el Reino Unido por Mallick et al⁽²⁾; entre ambos grupos lograron aleatorizar efectivamente a 1122 pacientes y es de resaltar que incluyeron sujetos de hasta 80 años de edad; de hecho, el único criterio de exclusión por edad era ser menor de 18 años. La conclusión es muy similar en ambos estudios: no hubo diferencias en cuanto a términos de ablación exitosa, ya sea medida por criterios gamagráficos, niveles de tiroglobulina con anticuerpos negativos, o la combinación de ambos. El grupo francés obtuvo una ablación exitosa del 94% vs 97% en el grupo tratado con 30 mCi comparado con el grupo tratado con 100 mCi (ns). Por su parte, los resultados del grupo inglés fueron de 85,5% y 88,4% respectivamente. Los franceses, un poco más conservadores, sólo incluyeron pacientes con tumores T1, T2 (o sea, hasta 4 cm de diámetro), bien fueran N0, N1 ó Nx. Por el contrario, los ingleses fueron algo más lejos y entre sus pacientes encontramos que casi la cuarta parte (22% - 24%) tenían tumores T3 (o sea, con invasión capsular), e igualmente incluyeron pacientes N0, N1 ó Nx. Sin embargo, aún tratándose de una población con mayor riesgo comparado con el estudio francés, no encontraron diferencias en cuanto al éxito de la ablación entre recibir 30 mCi vs 100 mCi. La tasa de recaída de la enfermedad reportada por Mallick et al⁽²⁾ (medida por ultrasonido de cuello, aspiración con aguja fina, TAC de tórax y niveles de tiroglobulina) fue de 1,38% para el grupo de alta dosis y 1,36% para el grupo de baja dosis (3 pacientes en cada brazo); sin embargo, el seguimiento promedio a la fecha de publicación fue de 13 meses y los autores reconocen la necesidad de un periodo más prolongado.⁽²⁾

Alexander y Larsen⁽³⁾ del departamento de medicina del Brigham and Women's Hospital de Harvard Medical School en Boston, en un editorial referido a los dos artículos aludidos, cuestionan el uso rutinario de yodo radiactivo como tratamiento del cáncer bien diferenciado de tiroides de bajo riesgo. Estos investigadores plantean serias dudas sobre su uso, especialmente ante la falta de evidencia de los beneficios del radioyodo para disminuir la mortalidad específica o la recurrencia, e incluso alertan sobre la posibilidad de incrementar el riesgo de tumores secundarios. Efectivamente, son varias las publicaciones reportando que el riesgo de una segunda malignidad después de recibir radioyodo como tratamiento posquirúrgico de un cáncer diferenciado de tiroides está incrementado significativamente en comparación a los que no recibieron ¹³¹I. El metanálisis de Sawka et al en 2009⁽⁴⁾ y un trabajo conducido en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) por Iyer et al en 2011⁽⁵⁾ concluyen que el riesgo de segundas neoplasias está incrementado en quienes se administra yodo radiactivo comparado con quienes no lo reciben. Sawka et al revisaron 172 publicaciones para un total de 16502 sobrevivientes de cáncer de tiroides seguidos durante un mínimo de 3 años, de los cuales 8473 recibieron radioyodo y encontraron que el riesgo relativo de segunda malignidad era de 1,19 (95% IC=1,04-1,36 con una p=0,01) y el riesgo relativo de leucemia fue de 2,5 (95% IC=1,13-5,33 con una p=0,024). El trabajo del MSKCC obtuvo los datos del Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER), específicamente de la cohorte SEER13 (que abarca el periodo 1973-2006), una base de datos con 31176 sobrevivientes de cáncer bien diferenciado de tiroides de bajo riesgo, de los cuales 14589 recibieron radioyodo; el riesgo de tumores malignos de las glándulas salivares reportado por los autores fue 11,13 veces mayor y para las leucemias 5,68 veces más comparado con los que no recibieron ese tratamiento. Debe considerarse que los investigadores del MSKCC solamente analizaron los cánceres de tiroides registrados

como de bajo riesgo (T1N0), en los que habitualmente los médicos nucleares administramos dosis de radioyodo más bajas, y aun así el riesgo de segundos primarios parece estar incrementado.

Evidentemente surge la duda si el éxito en la ablación se puede equiparar a tasas similares en la recaída local de la enfermedad. A la fecha, es muy prematuro afirmar algo al respecto, ya que el seguimiento de Schlumberger⁽¹⁾ y de Mallick⁽²⁾ no supera los dos años y tendremos que esperar un tiempo para que los autores nos comenten sus resultados sobre este desenlace.

Kukulka et al de Polonia publican en 2010⁽⁶⁾ los resultados relacionados con recaídas en 309 pacientes aleatorizados a recibir 30 mCi, 60 mCi ó 100 mCi de ¹³¹I, con seguimiento a 5 años. La tasa de recaída encontrada fue de 2,4%, 3% y 3% respectivamente, es decir, no hubo diferencias significativas. Es de anotar que la muestra incluyó tumores hasta con estadio T4 (cerca del 5%), N1 y también pacientes ancianos.

Schvartz et al del Instituto Jean Godinot⁽⁷⁾ midieron la sobrevida libre de enfermedad en 1298 pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides pT1, pT2, pN0 ó Nx. Si bien el diseño de la investigación utilizó una cohorte histórica, el grupo reporta una sobrevida libre de enfermedad a 10 años del 93,1% en el grupo de pacientes que no recibieron yodo vs 88,7% en el grupo a los que se les suministró el mismo, es decir, no encontraron diferencias en cuanto a recibir ¹³¹I o no administrarlo. Es de resaltar que el 54% de la población estudiada era mayor de 45 años y entre éstos, el 30% no recibieron ¹³¹I. Aquí nos surgen dudas sobre el punto de corte de 45 años como criterio de alto riesgo y creemos que se requieren más estudios al respecto. ¿Sólo por el hecho de ser mayor de 45 años con un cáncer de tiroides, por lo demás de bajo riesgo, debería un paciente ser sometido a altas dosis de yodo? En base a los trabajos de Schlumberger⁽¹⁾, Mallick⁽²⁾, Kukulka⁽⁶⁾ y Schvartz⁽⁷⁾, probablemente la respuesta es negativa.

Mazzaferri publicó en 1994 los resultados de una cohorte histórica de 1355 pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides y encontró diferencias en cuanto a la tasa de recurrencias entre los que recibieron ¹³¹I respecto a los que no⁽⁸⁾. Sin embargo, no las hubo en cuanto a la dosis administrada: la tasa de recurrencia fue del 7% en el grupo de 29 a 50 mCi y del 9% en los que se les administró 51 a 200 mCi.

Hay et al⁽⁹⁾ observaron una tendencia al alza en el uso del radioyodo en la Clínica Mayo desde 1960 a 1990, sin un impacto o cambio en la mortalidad específica ni en el desenlace durante las 5 décadas del intervalo 1950 a 1999. Los autores resaltan sus dudas acerca de la eficacia de la terapia con ¹³¹I en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo.

Por su parte, en la revisión sistemática actualizada de Sawka et al⁽¹⁰⁾, los autores no pudieron comprometerse definitivamente a favorecer el uso del radioyodo en cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo.

Debido a que la mortalidad en este grupo de pacientes es extremadamente baja, el desenlace de interés a medir es la recurrencia local. Para tal fin, Sawka et al⁽¹⁰⁾ estiman que para observar diferencias con un poder del 80% se necesitaría un estudio que involucrara tan sólo 528 pacientes seguidos a 5 años, asumiendo una tasa de desenlaces de 5% durante ese lapso; los trabajos publicados en el NEJM de mayo 2012 precisamente reúnen estos requisitos. En carta al editor de la revista⁽¹¹⁾, el grupo de Schlumberger manifiesta su acuerdo con la falta de evidencia o beneficio de la terapia con radioyodo para disminuir la tasa de recurrencia o de mortalidad en cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo y se muestra a favor de iniciar un proceso de descalonamiento de las dosis de ¹³¹I. El Instituto Gustave Roussy al cual este grupo pertenece, comenzó un estudio en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides unifocales de hasta 10 mm y multifocales entre 10 mm a 20 mm aleatorizados a recibir baja dosis de ¹³¹I o a no recibir yodoterapia.⁽¹¹⁾

Bal et al⁽¹²⁾ desarrollaron en la India un trabajo multicéntrico y aleatorio en 565 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides entre 1995 y 2002, con el objetivo de definir la dosis mínima de ¹³¹I para conseguir una ablación exitosa por criterios gamagráficos o niveles de tiroglobulina. Encontraron que la tasa de ablación exitosa fue del 63,6% en el grupo que recibió dosis menores o iguales a 20 mCi y 81,6% en el grupo que recibió 25 mCi ó más, sin encontrar una mayor respuesta con dosis superiores a los 50 mCi. Resultados similares fueron reportados por Bal y Padhy en 1996⁽¹³⁾, en un estudio aleatorio que involucró 149 pacientes.

A la luz de los datos presentados anteriormente y teniendo en cuenta que no debe subestimarse el riesgo de incrementar segundas malignidades con el uso del radioyodo, especialmente en los pacientes jóvenes cuya expectativa de vida es lo suficientemente larga como para desarrollarlas, y la falta de evidencia que justifique dosis mayores a 50 mCi en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de bajo riesgo, parece razonable seleccionar mejor qué tipo de pacientes se beneficiarían con este tipo de terapia y en tal caso administrar la menor dosis posible. Incluso, existe un subgrupo de pacientes con muy bajo riesgo en los que la yodoterapia no aporta beneficio alguno. Es muy probable que en los próximos 3-5 años veamos resultados provenientes de trabajos aleatorios multicéntricos específicamente diseñados para medir el desenlace de recaída comparando dosis bajas de ¹³¹I con la no administración de yodoterapia, como se están conduciendo en Francia y el Reino Unido.

Referencias

01. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies in radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Eng J Med 2012;366:1663-73.

02. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Eng J Med 2012;366:1674-85.
03. Alexander EK, Larsen PR. Radioiodine for thyroid cancer - Is less more? (Editorial). N Eng J Med 2012;366:1732-3.
04. Sawka A, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. Thyroid 2009;19:451-7.
05. Iyer NG, Morris L, Tuttle M, et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer 2011;117:4439-46.
06. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwińska M, et al. [Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma \(DTC\): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi](#). Thyroid Research 2010;3:9
07. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1526-35.
08. Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-28.
09. Hay I, Thompson G, Grant C, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940 –1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 2002;26: 879-85.
10. Sawka A, Brierley J, Tsang R, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin N Am 2008;37:457-80.
11. Radioiodine ablation in low-risk thyroid cancer (Correspondence). N Eng J Med 2012;367:672-5.
12. Bal C, Kumar A and Pant G. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: A randomized clinical trial in 509 patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1666-73.
13. Bal C, Padhy A, Jana S, et al. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1996;77:74-80.