

Nota clínica

Experiencia con rosiglitazona como tratamiento rediferenciador en un caso de carcinoma papilar de tiroides con metástasis pulmonares y ausencia de captación de radioyodo

M. Elola^{a,*}, A. Yoldi^a, J.I. Emparanza^b, T. Matteucci^a, I. Bilbao^a y M. Goena^a^a Servicio de Endocrinología, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España^b Unidad de Epidemiología Clínica, CASPe, CIBER-ESP, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2010

Aceptado el 23 de agosto de 2010

On-line el 18 de febrero de 2011

Palabras clave:

Cáncer tiroides

Rediferenciación

Captación radioyodo

Rosiglitazona

RESUMEN

En el manejo de los pacientes con recidiva o metástasis de carcinoma diferenciado de tiroides, el tratamiento con radioyodo (RDI) es un tratamiento efectivo. Sin embargo, algunos de estos pacientes, a pesar de tener niveles elevados de TGB en sangre, no presentan captación de RDI en el rastreo corporal y, por tanto, pierden la capacidad de responder al tratamiento con él. Actualmente se están estudiando diferentes fármacos con posible efecto rediferenciador, entre los que se encuentran la rosiglitazona y diferentes retinoides. Su objetivo es aumentar la captación de RDI por las células tumorales. Se presenta el caso de una paciente que se sometió a tratamiento con rosiglitazona como tratamiento rediferenciador (8 mg/día durante 2 meses) y con se logró captación de RDI por las metástasis pulmonares, con posterior disminución del tamaño de las mismas.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Redifferentiation Therapy with Rosiglitazone in a case of Differentiated Thyroid Cancer with Pulmonary Metastases and Absence of Radioiodine Uptake

ABSTRACT

Treatment with radioiodine (RDI) has been shown to be an effective option in patients with differentiated thyroid cancer with recurrent or metastatic disease. However, in spite of having elevated levels of thyroglobulin in blood, in some of these patients, the whole body scan does not detect radioiodine uptake due to loss of differentiation of the neoplastic cells, thus leading to loss of efficacy of the treatment. That is why drugs with potential differentiating properties, like rosiglitazone or retinoids, are being studied. The aim of these drugs is to improve RDI uptake by the tumor cells. In this work, we have described the case of a patient in whom uptake of RDI by the pulmonary metastases, with subsequent decrease of their size, was achieved after treatment with rosiglitazone (8 mg/day for 2 months) as redifferentation therapy.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico precoz, el tratamiento y el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es un reto para el equipo multidisciplinar responsable de esta patología, dado el buen pronóstico de estos tumores si la enfermedad está localizada en el cuello.

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia más frecuente y constituye entre el 50 y el 90% de los CDT¹. Aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría se diagnostica entre los 30 y los 50 años. Las mujeres se afectan con mayor frecuencia que los hombres (predominio femenino del 60–80%). Los tumores primarios tienen un tamaño de 1–4 cm y entre el 20 y el 80% de los casos puede ser multifocal. La invasión extratiroidea se encuentra en el 15% de los casos al diagnóstico y un tercio de los pacientes presenta adenopatías cervicales positivas en ese momento.

El carcinoma folicular del tiroides incide en personas de mayor edad, alrededor de los 50 años. La proporción de mujeres duplica a la de los varones. La forma de presentación también es en forma de nódulo tiroideo y las metástasis en adenopatías regionales son menos frecuentes que en los casos de carcinoma papilar. Sin embargo, entre el 5 y el 20% de los pacientes puede tener metástasis extratiroideas al diagnóstico. La localización más frecuente de metástasis a distancia del carcinoma folicular son pulmón y hueso.

Los factores de riesgo que predicen el pronóstico de ambos tipos de CDT son la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico, la mayor edad del paciente, el tamaño inicial del tumor y la presencia de invasión local.

El esquema de tratamiento^{2,3} de ambas neoplasias se inicia con la realización de una tiroidectomía total, disección del compartimento central del cuello y de los dos tercios inferiores de las cadenas yugulo-carotídeas. Si existe afectación de las adenopatías cervicales laterales puede ser necesaria una disección cervical modificada.

Tras la cirugía está indicado el tratamiento ablativo con una dosis de I-131 (radioyodo-RDI) en presencia de una TSH elevada, bien con TSH recombinante (TSHr) o por privación de la tiroxina.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maitane.elolazeberio@osakidetza.net (M. Elola).

El seguimiento de los pacientes con CDT se sustenta en los niveles de tiroglobulina (TGB), como marcador de la existencia de tejido tiroideo remanente⁴. Los niveles elevados de TGB (por encima de 2 ng/ml) de forma basal o estimulados con TSHr son un excelente marcador de recidiva de la enfermedad. En estos casos la localización de los restos tumorales con gammagrafía corporal total con RDI aconseja una nueva dosis terapéutica de yodo. Sin embargo, en algunos pacientes la persistencia de TGB elevada y la negatividad de la gammagrafía obliga a la búsqueda del tejido tiroideo mediante pruebas de imagen como la TAC, la RM o la PET-FDG, a veces de forma infructuosa. Esta situación clínica de CDT no curado, sin localización por las pruebas de imágenes convencionales y con ausencia de captación en el rastreo con RDI, deja al endocrinólogo con escasas armas terapéuticas frente a la enfermedad.

Actualmente, las guías de práctica clínica no incluyen la utilización de un tratamiento diferenciador del tirocito encaminado a modificar su captación de RDI³, estrategia recientemente documentada en la bibliografía.

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 73 años, sin antecedentes personales de interés, diagnosticada hace 22 años de carcinoma papilar de tiroides sobre nódulo tiroideo de 3 cm. Como tratamiento inicial se realiza tiroidectomía total + vaciamiento ganglionar del compartimento anterior y tratamiento con 100 mCi de RDI.

Hace 10 años, tras elevación progresiva de los niveles de TGB bajo tratamiento supresor (200 µg de LT4), se administró una segunda dosis de 100 mCi de RDI con débil captación pulmonar derecha en el rastreo postratamiento.

Hace 6 años se localiza por TAC un nódulo pulmonar inferior izquierdo de 4 cm, con posterior dosis de RDI (100 mCi). La captación post-rastreo a nivel pulmonar es escasa, pero de forma similar a las dosis de RDI previas, existe una buena respuesta en los niveles de TGB. Una TAC posterior de control no localiza la lesión pulmonar.

Hace 3 años los incrementos progresivos de TGB (de 35 a 135 ng/ml) indujeron a tratar de localizar metástasis. Tanto el rastreo con RDI como la PET fueron negativos (fig. 1). La TAC torácica mostró 3 imágenes nodulares: 2 LII y otra en LID de 1 cm de diámetro.

Ante la existencia de metástasis pulmonares de CDT no captantes de RDI, se plantea un tratamiento rediferenciador con 8 mg de rosigitazona (RSG) durante 2 meses, previo a la realización de nuevo rastreo que confirma la captación moderada de RDI por los nódulos pulmonares (fig. 2), que se mantiene tras la administración de una nueva dosis de RDI (100 mCi). Los niveles de TGB previos a la administración de rosigitazona fueron de 194,3 ng/ml con anticuerpos antitiroglobulina negativos y a los 3 meses de la administración del RDI de 132,3 ng/ml. La TAC realizada a los 6 meses mostró una única imagen pulmonar de 1,58 × 1,26 cm en LII.

Ante la elevación progresiva de la TGB se repitió el tratamiento con 8 mg de RSG durante 2 meses, nueva administración de 100 mCi de I-131 sin objetivarse captación de RDI en el rastreo posterior ni en el pulmón ni la región cervical. Los niveles de TGB antes y a los 3 meses de la última dosis de yodo fueron de 197,8 y 159,6 ng/ml, respectivamente. La TAC pulmonar no mostró cambios en relación con la previa.

Discusión

En el caso descrito, el tratamiento durante 8 semanas con RSG aumentó la captación de I-131 permitiendo la administración de una nueva dosis ablativa de RDI, eficaz tanto en la disminución del volumen tumoral como en los niveles de TGB en el control efectuado a los 6 meses. La repetición de esta estrategia después de un año se mostró ineficaz.

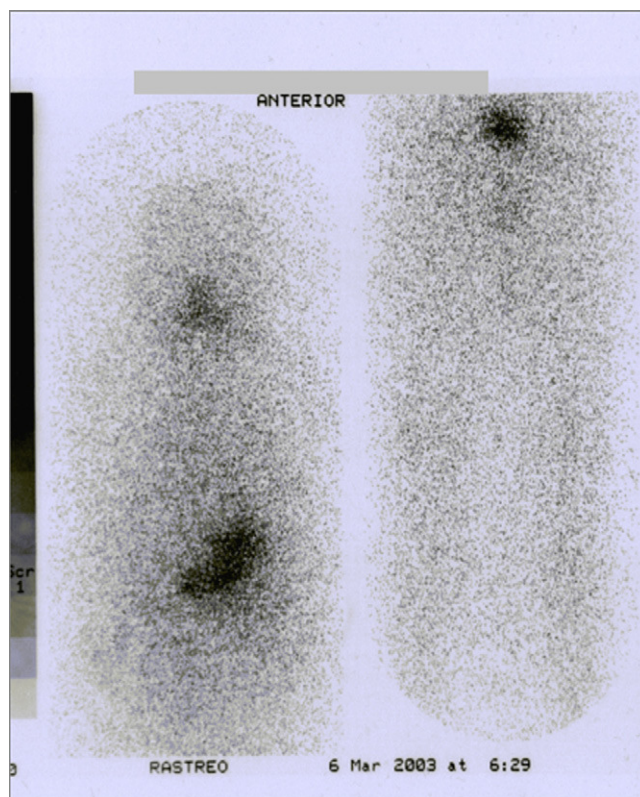


Figura 1. Al presentar una progresiva elevación de tiroglobulina, se realizó un rastreo corporal total, sin detectar captación de RDI (en la imagen). En la TAC se objetivaban 3 nódulos pulmonares.

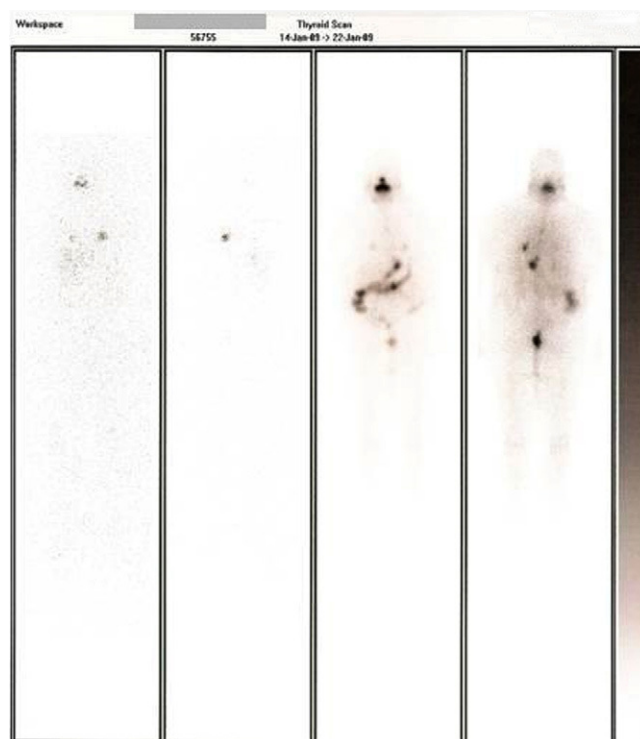


Figura 2. Tras el tratamiento con rosigitazona, apareció una captación moderada de radioyodo en el rastreo corporal que no se observaba en rastreo previo.

Se han utilizado RSG y retinoides como tratamientos rediferenciadores en los casos de CDT con enfermedad activa y ausencia de captación de I-131.

En un estudio realizado con RSG⁵, se observó que en 4 de los 20 pacientes tratados se obtuvo una respuesta positiva (definida como aumento de captación de RDI o disminución de TGB). La dosis de la RSG utilizada era de 4 mg al día en la primera semana y posteriormente 8 mg/día durante 7 semanas. En las pruebas de imagen utilizadas no se observaron cambios en el tamaño tumoral después del RDI. Tepmongkol et al⁶ estudiaron la correlación entre la expresión del receptor *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR-gamma) en la biopsia del tumor tiroideo y la rediferenciación del tumor tras un ciclo de 6 mg al día durante 6 semanas con RSG (que es un agonista del receptor PPAR-gamma). Se observó que 5 de 7 pacientes con positividad para el receptor de PPAR-gamma modificaron la captación de RDI. Por el contrario, de los 9 enfermos con PPAR-gamma negativo en la biopsia, ninguno logró captar I-131. Esto indica que se podría optimizar la utilización de RSG seleccionando los pacientes de acuerdo con este criterio. En estos estudios con utilización de RSG durante 8 semanas, no se han observado efectos secundarios relacionados con dicho fármaco⁵, si bien la toma de RSG en pacientes diabéticos se ha relacionado con retención hídrica y recientemente con posibles efectos de isquemia miocárdica. Por ello, su uso se contraindica en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III-IV.

En los tratamientos de 8 semanas en pacientes con carcinoma de tiroides no se han observado estos efectos secundarios, quizá porque se han tenido estas indicaciones a la hora de seleccionar los pacientes.

Los retinoides también se han utilizado como tratamiento rediferenciador. Kim et al⁷ estudiaron el efecto de 13-cis-ácido retinoico en 11 pacientes. De ellos, dos mejoraron la captación de yodo, pero en el seguimiento al año, los dos casos presentaron un aumento de la TGB. En otro trabajo⁸ se trataron 16 pacientes con isotretinoína durante 8 semanas. Se mejoró la captación de RDI en un paciente, pero en poca intensidad, por lo que no se pudo dar la suficiente dosis de RDI para tratar las metástasis. Todos los pacientes tuvieron efectos secundarios leves (grados 1-2) como sequedad de labios, mucosas o piel. Los niveles de triglicéridos se elevaron en 3 pacientes y se resolvieron tras suspender el tratamiento. El tratamiento con bexaroteno incrementó la captación de RDI en 8 de 11 pacientes tratados⁹, aunque la captación obtenida fue incompleta y los niveles de TGB no disminuyeron. En el seguimiento a los

6 meses de estos 8 pacientes¹⁰, no se objetivó respuesta ni en los niveles de TGB ni en el tamaño tumoral por TAC. Se analizó la relación de diferentes subtipos de receptores de retinoides RAR y RXR, sin objetivarse correlación entre ellos y el resultado del tratamiento con bexaroteno.

A tenor de estos resultados, la utilización de tratamientos rediferenciadores únicamente se ha mostrado eficaz para incrementar la captación de I-131 en un 25% de los pacientes y no muestra beneficios en la disminución del tamaño tumoral ni en la modificación del pronóstico de la enfermedad. En estos casos de enfermedad progresiva o metastásica con pérdida de captación de RDI, se puede plantear la utilización de nuevos fármacos que se encuentran en estudio, como por ejemplo, los inhibidores de la tirosinkinasa (como sorafenib, axitinib o mosetanib difosfato).

Bibliografía

- Schlumberger MJ, Filetti S, Hay JD. Bocio difuso y nodular no tirotóxico y neoplasia de tiroides. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Tratado de Endocrinología*. 11ª ed Madrid: Elsevier; 2009. p. 419–50.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787–803.
- Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:61–74.
- Kebebew E, Lindsay S, Clark OH, Woeber KA, Hawkins R, Greenspan FS. Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:953–6.
- Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P, Rosiglitazone. Effect on Radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid*. 2008;18:697–704.
- Kim WG, Kim EY, Kim TY, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, et al. Redifferentiation Therapy with 13-cis Retinoic Acids in Radioiodine-Resistant thyroid cancer. *Endocr J*. 2009;56:105–12.
- Short SC, Suovuori A, Cook G, Vivian G, Harmer C. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. *Short SC Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16:569–74.
- Liu YY, Stokkel MP, Pereira AM, Corssmit EP, Morreau HA, Romijn JA, et al. Bexarotene increases uptake of radioiodine in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:525–31.
- Liu YY, Stokkel MP, Morreau HA, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Radioiodine therapy after pretreatment with bexarotene for metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:605–9.