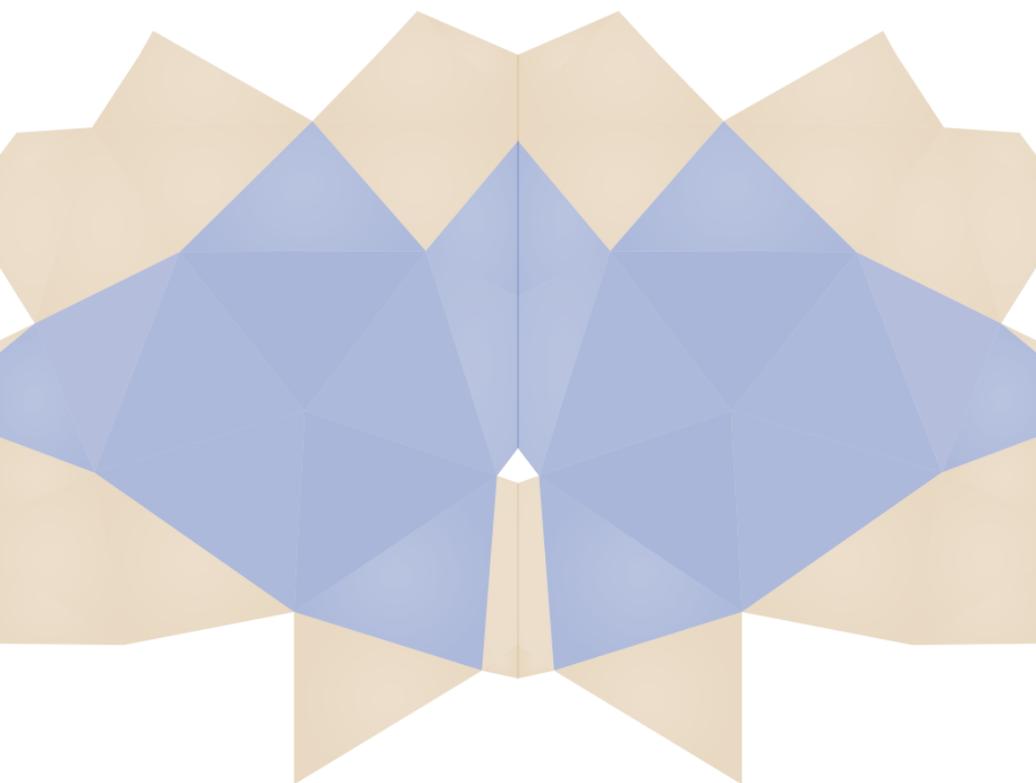


# CÁNCER DE TIROIDES

GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA



COORDINADOR

DR. JUAN C. GALOFRÉ

# CÁNCER DE **TIROIDES**

GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA

COORDINADOR

DR. JUAN C. GALOFRÉ

Ni Sanofi Aventis, ni el editor son responsables de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2017 Sanofi Genzyme

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda

ISBN: 978-84-16732-41-8

Depósito Legal: M-3709-2017

---

# AUTORES

---

## **Juan Manuel Alcalde Navarrete**

*Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

## **Javier Aller Pardo**

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.*

## **Teresa Alonso Gordo**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

## **Cristina Álvarez Escolá**

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

## **Elías Álvarez-García**

*Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Meixoeiro. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo. Vigo.*

## **Emma Anda Apiñaniz**

*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

## **Javier Arbizu**

*Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

## **José Manuel Cameselle-Teijeiro**

*Profesor Asociado. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.*

## **Jaume Capdevila Castellón**

*Departamento de Oncología Médica. Unidad de Tumores gastrointestinales y endocrinos. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

### **Jersy J. Cárdenas Salas**

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

### **Pablo F. Catalina**

*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.*

### **Juan José Díez**

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*

### **Sergio Donnay Candil**

*Jefe de Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.*

### **Pablo Gajate Borau**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

### **Juan C. Galofré Ferrater**

*Coordinador. Área de conocimiento del tiroides. SEEN. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

### **M<sup>a</sup> Ángeles Gálvez Moreno**

*UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba. Córdoba.*

### **Berta García**

*Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

### **Clara Socorro García García**

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

### **Enrique Grande Pulido**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

### **Álvaro Larrad Jiménez**

*Unidad de Endocrinología Médico-Quirúrgica. Hospital N<sup>a</sup> Sra. del Rosario. Madrid.*

### **María Dolores Lozano**

*Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

**Tomas Martín Hernández**

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

**Juan Pablo Martínez**

*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

**Ignacio Matos García**

*Departamento de Oncología Médica. Unidad de Tumores gastrointestinales y endocrinos. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

**Luisa María Mena Bares**

*UGC Medicina Nuclear. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba. Córdoba.*

**Merche Mitjavila Casanovas**

*Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.*

**Marta Moreno Jiménez**

*Departamento de Oncología Radioterápica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

**Elena Navarro González**

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

**Amelia Oleaga Alday**

*Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Basurto. Bilbao.*

**Javier Pineda**

*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

**Antonia Rego-Iraeta**

*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.*

**Pablo Reguera Puertas**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

**Garcilaso Riesco-Eizaguirre**

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid.*

**Paula Sánchez-Sobrino**

*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.*

**Fco. Javier Santamaría Sandi**

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia.*

**Alberto Torres Cuadro**

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

**Juan Antonio Vallejo Casas**

*UGC Medicina Nuclear. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba. Córdoba.*

**Carles Zafón Llopis**

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.*

---

# PRÓLOGO

---

Esta interesantísima monografía *Cáncer de Tiroides: Guía de consulta rápida* representa una continuación del interés especial que esta patología ha adquirido en los últimos años. La creación de un Grupo de trabajo de Cáncer de tiroides dentro de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) supuso un punto de partida para un notable progreso en la investigación y la asistencia clínica de esta enfermedad. Este grupo de trabajo renovó las directrices diagnósticas y terapéuticas, participando incluso en las directrices europeas, y potenció una motivación añadida a la que existía previamente. También creó una publicación monográfica que consolidó y transfirió las directrices internacionales de diagnóstico y tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides.

Aquel grupo inicial ha continuado afortunadamente hasta el tiempo actual, añadiendo mejoras progresivas y precisiones en aspectos diagnósticos y terapéuticos. Esta monografía recoge las perspectivas biológicas y clínicas investigadas en los últimos años. Precisa el enriquecimiento clínico de la información ecográfica; la precisión y categorización de la punción-aspiración con aguja fina y el gran avance en la utilización del marcador tumoral tiroglobulina. La profundidad en el conocimiento de las propiedades tumorales, sobre todo de la variante papilar, ha sido también motivo de mejora en la asistencia clínica. La monografía incluye puntos de discusión relevantes, como puede ser el aumento de frecuencia diagnóstica de estos tumores, que abre el análisis de posible sobre-

diagnóstico y las consecuencias del mismo; precisa aspectos diagnósticos actuales relacionados con las propiedades eco-gráficas de los nódulos tiroideos y de las adenopatías de compartimentos linfáticos de cuello; se analiza la categorización de riesgo tumoral en la citopatología aspirativa; se recogen los últimos avances en análisis moleculares de señalizadores tumorales en citopatologías indeterminadas (proliferación y neoplasia folicular) con el objetivo de evitar cirugía innecesaria de nódulos tiroideos; se precisan matices en la actuación quirúrgica con respecto a la disección linfática terapéutica o profiláctica de compartimentos de cuello; se incluyen aspectos nuevos relacionados con la categorización del riesgo tumoral y el concepto de estratificación dinámica de riesgo, que puede determinar con bastante precisión la necesidad o no de tratamiento ablativo con radioyodo y la exigencia en la profundidad o intensidad de seguimiento evolutivo; en este sentido se recogen publicaciones muy recientes relacionadas con los tumores de muy bajo riesgo en que se pretende evitar actuaciones demasiado agresivas para el riesgo de estos tumores, los que ya se categorizan como tumores subclínicos o de muy bajo riesgo.

También se recoge otro aspecto muy relevante, que es el de tratamiento quimioterápico de tumores. Queda resal-tado el gran avance en la terapéutica química o tratamiento de quimioterapia en tumores en progreso y refractarios al tratamiento con radioyodo. Todavía en este área quedan co-nocimientos que pueden ser muy efectivos para recuperar la eficacia del tratamiento ablativo con radioyodo o para espe-cificar la respuesta individual al tratamiento quimioterápico. Por supuesto, se recogen todos los aspectos referidos al tra-tamiento supresor con hormona tiroidea, a la calidad de vida de los pacientes y a otros aspectos adicionales en los que no ha habido progresos tan notables pero que son confirmados en esta monografía. Todos estos avances en el conocimiento biológico y clínico y en las propiedades biológico-moleculares hacen que la eficacia clínica para conseguir curación-remisión sea cada vez más potente.

La actividad actual del Grupo de trabajo de Cáncer de tiroides de la SEEN y la participación de otros expertos en patología tiroidea merece muy alto reconocimiento, así como el esfuerzo hecho por los autores de estos capítulos y por los coordinadores y participantes activos en este grupo.

**F. Sánchez Franco**

*Ex Jefe de Departamento de Medicina y Servicio de Endocrinología. Hospital Carlos III. Madrid.  
Ex Presidente de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y de la Comisión Nacional de Endocrinología.*



---

# INTRODUCCIÓN

---

Los avances en el conocimiento del cáncer de tiroides han propiciado en los últimos años un cambio de paradigma en el manejo de esta alteración. Estos avances han quedado reflejados en las nuevas Guías publicadas recientemente por la *British Thyroid Association*<sup>(1)</sup> y la *American Thyroid Association*<sup>(2)</sup>. El inmenso acúmulo de experiencia y conocimiento que han generado ambos documentos ha ocasionado que los dos sean muy voluminosos. Esta circunstancia aconseja la necesidad de disponer de una herramienta más manejable que facilite la consulta rápida y ágil de las recomendaciones que allí se contienen.

Con ánimo de proporcionar el instrumento adecuado, un grupo de especialistas que nos dedicamos de modo preferente a tratar pacientes con cáncer de tiroides, decidimos escribir este pequeño manual que contiene de manera resumida las principales indicaciones de estos documentos. Hemos pretendido que este libro sirva de *guía de consulta rápida* a todos los que participamos en el manejo de estos pacientes: radiólogos, cirujanos, patólogos, endocrinólogos, analistas clínicos, médicos nucleares, oncólogos, genetistas, etc. Esperamos que sea útil tanto a residentes como especialistas con muchos años de experiencia, ya que el enfoque que se le ha dado es práctico y de fácil manejo.

De intento se ha evitado la especulación o las referencias a la fisiopatología. El texto se centra, somera y brevemente, en el diagnóstico y el tratamiento. Así este libro será el *amigo* que tenemos en el bolsillo de la bata que nos facilitará tomar

la decisión adecuada en el momento oportuno. Saldrá en nuestra ayuda ante la duda repentina durante la reunión de la Unidad Multidisciplinar, nos recordará el dato que se nos desdibuja al leer la anatomía patológica de nuestro paciente, o nos facilitará la redacción de un informe preciso y de gran calidad. Deseamos que esta *Guía de consulta rápida* sea un documento de referencia en España y en los países de habla hispana durante los próximos años. Y, sobre todo, que ayude a que nuestros pacientes sean tratados cada vez mejor y con el mayor rigor posible.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-122.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.

### **Juan C. Galofré Ferrater**

*Coordinador.*

*Área de conocimiento del tiroides. SEEN.*

*Departamento de Endocrinología y Nutrición.*

*Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.*

---

# SUMARIO

---

1. La unidad multidisciplinar ..... 1  
*J.C. Galofré Ferrater*

## EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO

---

2. Evaluación inicial y seguimiento del nódulo tiroideo ..... 9  
*S. Donnay Candil*
3. La ecografía tiroidea y otras técnicas diagnósticas ..... 19  
*T. Martín Hernández, A. Torres Cuadro,  
C.S. García García*
4. La citología tiroidea ..... 29  
*M.D. Lozano*

## MANEJO INICIAL DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

---

5. Tratamiento quirúrgico inicial ..... 39  
*Á. Larrad Jiménez*
6. Evaluación anatomopatológica ..... 53  
*J.M. Cameselle-Teijeiro*
7. Indicaciones del tratamiento con radioyodo: ablación de remanentes y tratamiento inicial ..... 69  
*J.A. Vallejo Casas, L.M. Mena Bares, M.Á. Gálvez Moreno*
8. Manejo tras el tratamiento inicial ..... 77  
*A. Oleaga Alday*
9. Estratificación de riesgo y seguimiento a corto plazo ..... 85  
*J.J. Díez*

## SEGUIMIENTO

---

10. Seguimiento a largo plazo. Evaluación dinámica. Enfermedad recurrente/persistente..... 97  
*E. Anda Apiñaniz, J. Pineda, J.P. Martínez*

11. Cirugía de metástasis .....	105
<i>J.M. Alcalde Navarrete</i>	
12. Tratamiento de la enfermedad metastásica local con radioyodo .....	111
<i>M. Mitjavila Casanovas</i>	
13. Tratamiento de la enfermedad metastásica sistémica con radioyodo .....	115
<i>J. Arbizu, B. García</i>	
14. Manejo del paciente metastásico. Tratamiento con técnicas no quirúrgicas .....	123
<i>C. Zafón Llopis</i>	
15. El paciente refractario a radioyodo. Terapia sistémica ...	129
<i>J. Aller Pardo</i>	
16. Medicina de precisión en el cáncer de tiroides.....	141
<i>G. Riesco-Eizaguirre</i>	
17. Papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de tiroides .....	151
<i>M. Moreno Jiménez</i>	

## CASOS ESPECIALES

---

18. Microcarcinoma papilar de tiroides .....	161
<i>A. Rego-Iraeta, P.F. Catalina, P. Sánchez-Sobrino</i>	
19. Cáncer de tiroides y embarazo.....	171
<i>F.J. Santamaría Sandi</i>	
20. Cáncer de tiroides en la infancia .....	177
<i>E. Navarro González</i>	
21. Carcinoma medular de tiroides .....	185
<i>C. Álvarez Escolá, J.J. Cárdenas Salas</i>	
22. Terapia sistémica en el carcinoma medular de tiroides..	201
<i>I. Matos García, J. Capdevila Castillón</i>	
23. Carcinoma anaplásico de tiroides.....	209
<i>P. Reguera Puertas, P. Gajate Borau, T. Alonso Gordoia, E. Grande Pulido</i>	
24. Claves del seguimiento bioquímico .....	217
<i>E. Álvarez-García</i>	

---

# LA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR

J.C. Galofré Ferrater

---

## INTRODUCCIÓN

Profundas razones (que por limitación de espacio no pueden ser explicadas aquí) llevaron a que importantes sociedades médicas estableciesen la *Carta Magna del médico* en los albores del nuevo milenio<sup>(1)</sup>. La trascendencia de este documento parangona a la del juramento hipocrático. La *Carta* establece los tres *Principios Fundamentales* del profesionalismo: primacía del bienestar del paciente, autonomía del enfermo y justicia social. De estos principios emana la necesidad de crear Unidades Multidisciplinares para manejar enfermedades complejas (como es el cáncer de tiroides), y declaran obsoleto al «médico propietario» que considera que los pacientes son su patrimonio personal sobre los que puede intervenir a su arbitrio. Aunque esa actuación individualista sea ejercida (como ocurre en prácticamente el 100% de los casos) con la mejor de las intenciones.

La rapidez en el avance médico, la extensa generación de conocimiento con la correspondiente publicación masiva de datos y la progresiva subespecialización hacen imposible que un solo facultativo pondere todos los matices necesarios que permitan proporcionar la mejor atención a cada paciente en particular. Reconocer este hecho lleva a pedir frecuentemente consejo al colega. Esa actuación es un signo inequívoco de honradez profesional.

Por otro lado, este avance médico ha hecho que la tendencia reinante sea ejercer medicina personalizada y de alta precisión: ofrecer a cada paciente un traje a medida<sup>(2)</sup>. Referido al cáncer de tiroides, frecuentemente lo difícil es no sobre-

*diagnosticar o no sobretratar*<sup>(3)</sup>, mientras que en otros casos hay que consensuar aquilatadamente el modo de mejorar el diagnóstico o de proporcionar un tratamiento más eficaz al paciente con un pronóstico sombrío. Y en este contexto, el prototipo que permite ejercer la medicina adecuada a los tiempos que corren es la que se realiza en el seno de los equipos o unidades multidisciplinarios<sup>(4)</sup>. Por ello, disponer de una *Unidad Multidisciplinar de Cáncer de Tiroides* (UMCT) es un rasgo característico e insoslayable en todo hospital que busque la excelencia en el manejo de estos pacientes.

Las Guías Británicas<sup>(5)</sup> indican explícitamente que la UMCT tiene un papel central en la toma de decisiones tanto para el manejo de los pacientes con cáncer de tiroides, ya sea diferenciado, medular o anaplásico. El documento británico especifica de forma constante su misión y contenido a lo largo de todo el manuscrito. Sin embargo, las Guías Americanas<sup>(6)</sup> son menos avanzadas en este aspecto y mencionan la utilidad de las UMCT de forma implícita o tangencial, recurriendo a diversos nombres como equipo terapéutico, responsable, de manejo, etc. Por su parte, el Área de Conocimiento de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) ha publicado un Consenso donde se describe la organización de estas Unidades<sup>(4)</sup>.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Todas estas recomendaciones están recogidas en las Guías Británicas<sup>(5)</sup>. El documento indica que el paciente será atendido normalmente por uno o más miembros de la UMCT. La existencia de una comunicación fluida entre los miembros de la UMCT es fundamental para su buen funcionamiento. Las recomendaciones clave han sido resumidas en la tabla 1.

### 1. Factores pronóstico, estadiaje, estratificación del riesgo y manejo de la incertidumbre en el cáncer diferenciado de tiroides

La búsqueda de una solución personalizada debe discutirse (pros y contras de cada opción) en el seno de la UMCT para evaluar cuál se amolda mejor a cada paciente.

**TABLA 1.** Recomendaciones clave para las Unidades Multidisciplinares de Cáncer de Tiroides (Guías Británicas).

Asunto	Recomendación
Composición	Endocrinólogo, cirujano, médico nuclear y oncólogo (miembros principales) con el apoyo de patólogo, bioquímico, radiólogo y enfermera especializada. Todos ellos deben tener una especial dedicación al cáncer de tiroides
Responsabilidad	Todo paciente con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer de tiroides debe ser evaluado por una UMCT. Un miembro principal de la UMCT debe comunicar al paciente el diagnóstico de cáncer de tiroides. El plan de tratamiento debe supervisarse por dos miembros principales. El manejo del cáncer de tiroides es responsabilidad de la UMCT. Las decisiones deben constar en la historia clínica del paciente
Diagnóstico	Se deben discutir en el seno de la UMCT todos los casos con sospecha clínica, ecográfica o citológica de cáncer de tiroides
Tratamiento	La UMCT decidirá la extensión de la cirugía: lobectomía vs tiroidectomía total $\pm$ vaciamiento ganglionar. El ajuste del tratamiento a las necesidades individuales es especialmente controvertido en el manejo del microcarcinoma papilar de tiroides. El empleo de radioyodo se determinará de modo individual según las circunstancias de cada paciente. Un miembro de la UMCT supervisará el tratamiento supresor con levotiroxina
Recidivas	La decisión de tratar con nuevos agentes o la inclusión en ensayos clínicos debe ser refrendada por la UMCT. La UMCT trabajará, cuando sea necesario, con los especialistas en cuidados paliativos

UMCT: Unidades Multidisciplinares de Cáncer de Tiroides.

## 2. Presentación, diagnóstico e interconsultas

La decisión de instaurar tratamiento quirúrgico de los nódulos tiroideos con citología sospechosa o maligna (y la extensión del mismo) debe tomarse por la UMCT. La opción terapéutica será supervisada por dos miembros principales, generalmente el endocrinólogo y el cirujano, tras consultar con los otros miembros de la UMCT (Tabla 1).

## 3. Evaluación de nódulos tiroideos con ecografía e indicación de biopsia

Para evitar el sobrediagnóstico (y el sobretratamiento), la UMCT determinará qué nódulos infracentimétricos deben ser biopsiados mediante punción y aspiración con aguja fina.

El manejo de los casos con presentación clínica, ecográfica o citología sospechosa, o con citología maligna, debe ser discutido en la UMCT. En casos seleccionados se decidirá la necesidad de completar el estudio con análisis molecular.

## 4. El manejo quirúrgico

La UMCT debe determinar qué cirujanos son adecuados para el manejo del cáncer de tiroides. La UMCT decidirá la extensión de la cirugía (de acuerdo con el diagnóstico inicial). Esta decisión incluye la recomendación de lobectomía vs tiroidectomía total y la necesidad de explorar y diseccionar los compartimentos ganglionares.

## 5. El microcarcinoma papilar

El manejo del microcarcinoma papilar es controvertido por lo que suele ocupar un papel preponderante en el trabajo de la UMCT.

## 6. El empleo del radioyodo

La UMCT determinará de modo individual si existe indicación de realizar ablación (o tratamiento) con radioyodo. En caso afirmativo se decidirá la preparación más adecuada y la actividad de  $^{131}\text{I}$  necesaria.

## 7. Seguimiento

El tratamiento supresor con levotiroxina debe ser supervisado por un miembro de la UMCT.

## 8. Recidivas y enfermedad refractaria

La decisión de tratar con nuevos agentes o la inclusión en ensayos clínicos debe ser refrendada por la UMCT, después de considerar el beneficio potencial vs los posibles efectos secundarios.

## 9. Cáncer anaplásico

Dada su naturaleza rápidamente progresiva, el manejo de todo paciente con cáncer anaplásico de tiroides debe ser discutido con urgencia en el seno de la UMCT.

## COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

Mientras que las Guías Británicas<sup>(5)</sup> otorgan un papel clave al protagonismo de las UMCT en el manejo de los pacientes con enfermedad maligna de tiroides, las Guías Americanas<sup>(6)</sup> no las mencionan directamente. Estas últimas advierten que la existencia de un "equipo" es fundamental en circunstancias como la decisión sobre la oportunidad de realizar una lobectomía en lugar de tiroidectomía total, la extensión del vaciamiento ganglionar quirúrgico, o la indicación de administrar radioyodo. La ATA también considera la utilidad del equipo en el manejo del paciente de alto riesgo o metastásico. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes que son refractarios al tratamiento con radiofármacos, en los que se debe evaluar la oportunidad de incoar terapias moleculares bien con moléculas ya aprobadas o en el seno de ensayos clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ABIM Foundation. American Board of Internal Medicine; ACP-ASIM Foundation. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 243-6.

2. Galofré JC, Díez JJ, Cooper DS. Thyroid dysfunction in the era of precision medicine. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63: 354-63.
3. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 614-7.
4. Díez JJ, Galofré JC, Oleaga A, Grande E, Mitjavila M, Moreno P; Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Consensus statement for accreditation of multidisciplinary thyroid cancer units. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63: e1-15.
5. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(Suppl 1): 1-122.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 1-133.

---

# **EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO**

---



---

# EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO DEL NÓDULO TIROIDEO

S. Donnay Candil

---

## INTRODUCCIÓN

Se define como nódulo tiroideo (NT) una lesión dentro de la glándula tiroides que es radiológicamente diferente del parénquima tiroideo circundante<sup>(1)</sup>.

Los nódulos tiroideos constituyen un problema clínico frecuente, pudiendo detectarse por palpación hasta en un 3-7% de la población, prevalencia que se incrementa hasta un 70% o más cuando se utiliza la ecografía tiroidea (ET)<sup>(2)</sup>. La prevalencia de los NT aumenta en zonas con deficiencia de yodo, en mujeres y en población de más edad<sup>(1)</sup>.

Si bien la forma más frecuente de presentación del cáncer de tiroides (CT) es el NT, la mayoría de los pacientes con NT (95%) presentan enfermedades tiroideas benignas<sup>(2)</sup>.

A continuación, se describen la evaluación clínica inicial, los distintos métodos de imagen y de laboratorio indicados para la caracterización del NT, los diferentes grados de prioridad para la derivación del paciente con NT a los centros de referencia para CT, así como los criterios y formas de seguimiento del paciente con NT, recomendados en las Guías publicadas por la *British Thyroid Association* en 2014 (BTA 2014)<sup>(2)</sup> y la *American Thyroid Association* en 2015 (ATA 2015)<sup>(1)</sup>.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

La Guía BTA 2014 establece los criterios y grados de prioridad de derivación del paciente con NT a los centros de referencia para CT (Tabla 1).

**TABLA 1.** Criterios y grados de prioridad de derivación del paciente con NT a los centros de referencia para CT<sup>(2)</sup>.

<b>Pacientes con NT que pueden ser atendidos en Atención Primaria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con NT o bocio que no ha cambiado durante varios años y que no presentan criterios de riesgo (p. ej., antecedentes de irradiación en cuello o de familiares con CT, presencia de adenopatía cervical, estridor o cambios en la voz)</li> <li>• Pacientes con NT no palpable, asintomático, de diámetro &lt;1 cm descubierto de forma incidental en ET u otros métodos de imagen (TC, RM) y sin otros criterios de riesgo</li> </ul>
<b>Pacientes que deberían derivarse de manera <i>no urgente</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con NT y PFT alteradas (el CT es muy infrecuente en este grupo)</li> <li>• Pacientes con historia de comienzo súbito de dolor en un bulto tiroideo (suele corresponder a una hemorragia dentro de un quiste tiroideo benigno)</li> </ul>
<b>Pacientes con síntomas que requieren <i>valoración urgente</i> en centro de referencia (en unas 2 semanas)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ronquera no explicada o cambios en la voz asociados a un bocio</li> <li>• NT en niños</li> <li>• Adenopatía cervical asociada a masa tiroidea</li> <li>• Masa tiroidea dolorosa, que crece en semanas (esta forma de presentación es infrecuente en el CT diferenciado y generalmente se asocia a CT anaplásico o linfoma tiroideo)</li> </ul>
<b>Pacientes que requieren <i>valoración inmediata</i> (en el día) en centro de referencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estridor asociado a masa tiroidea</li> </ul>

ET: ecografía tiroidea; PFT: pruebas de función tiroidea; CT: cáncer de tiroides.

### Evaluación clínica inicial

Existen algunas circunstancias en pacientes con NT que limitan las indicaciones de practicar investigaciones adicionales en los centros de referencia<sup>(2)</sup>:

- Edad, comorbilidades u otras circunstancias del paciente que reducen su esperanza de vida, en los que el diag-

nóstico y tratamiento de un posible CT les exponen a más riesgos que beneficios.

- Paciente con NT que no ha cambiado durante muchos años y sin factores de riesgo para CT (véase más adelante).
- Pacientes con bocio multinodular o nódulo tóxico sin cambios recientes en el bocio y sin síntomas clínicos de sospecha.

Por el contrario, existen una serie de datos clínicos cuya presencia está estadísticamente asociada a un incremento de la probabilidad de malignidad del NT<sup>(1,2)</sup>:

- Edad inferior a 20 o superior a 60 años.
- Nódulo duro a la palpación.
- Crecimiento rápido.
- Fijación a estructuras adyacentes.
- Parálisis de cuerda vocal.
- Adenopatía regional.
- Antecedentes de irradiación en cuello.
- Antecedentes familiares de CT.

Todos los pacientes con NT requieren una exploración física completa, dirigida a la inspección y palpación del cuello, incluyendo la región tiroidea, ganglios cervicales profundos y otros grupos del cuello, especialmente los ganglios supraclaviculares. El pulso y la tensión arterial deben registrarse<sup>(2)</sup>.

Las pruebas de función tiroidea (PFT) que permiten una mejor evaluación del NT se describen más adelante.

### Ecografía tiroidea

El papel fundamental de la ET reside en su utilidad para la caracterización morfológica de los NT, lo que permite una selección adecuada de aquellos NT que necesitan un diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) y la diferenciación del CT de otros procesos nodulares benignos<sup>(3)</sup>.

En todos los pacientes con NT debe realizarse una ET, incluyendo la exploración de los ganglios cervicales<sup>(1,2)</sup>. El tamaño del NT carece de especificidad para distinguir entre NT benignos o malignos<sup>(2)</sup>. La selección de los pacientes con

NT que deben ser sometidos a PAAF, dado que no existe ningún patrón ecográfico patognomónico de CT<sup>(3)</sup>, se basa en la evaluación de un conjunto de características y patrones morfológicos que se categorizan según diferentes clasificaciones<sup>(1,2)</sup> y que aparecen expuestas en el capítulo “La ecografía tiroidea y otras técnicas de imagen”. En función del grado de sospecha según el patrón ecográfico, del riesgo de malignidad estimado<sup>(1,2)</sup> y del tamaño del NT<sup>(1)</sup> se establece la indicación para la realización de PAAF. Ante cualquier ganglio linfático anómalo en el cuello debe practicarse una PAAF, para facilitar un diagnóstico/estadificación seguros<sup>(2)</sup>.

### **NT hallados de forma incidental**

En los últimos años, el uso inadecuado de las técnicas de imagen ha dado lugar a una “epidemia” de nódulos tiroideos, la mayoría de los cuales serán benignos<sup>(4)</sup>. Sin embargo, debemos resaltar que los NT no palpables hallados de forma incidental presentan el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables de igual tamaño<sup>(3)</sup>, por lo que cualquier NT incidental debe evaluarse según los criterios ecográficos anteriormente expuestos<sup>(2)</sup>.

En el caso de los NT detectados de forma incidental en la tomografía computarizada (TC), en la mayoría de los casos la evaluación clínica del paciente suele ser suficiente y no requiere posteriores investigaciones. Sin embargo, si los hallazgos de la TC son sospechosos (extensión extra-capsular, invasión traqueal, adenopatía sospechosa) o el paciente pertenece a un grupo de riesgo, se recomienda la realización de ET<sup>(2)</sup>.

En los NT detectados en la tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC), la Guía BTA 2014<sup>(2)</sup> recomienda que si la captación del isótopo fluoro-deoxi-glucosa (FDG) es focal (hecho que se asocia a un incremento del 30% del riesgo de malignidad) se realice ET y PAAF, a menos que el pronóstico de la enfermedad neoplásica primaria limite la realización de posteriores investigaciones. La Guía ATA 2015<sup>(1)</sup> recomienda igualmente la realización de ET y PAAF ante una captación focal en la FDG-PET, mientras que en el caso de una captación

difusa unida a una clínica y unos signos ecográficos sugerentes de tiroiditis linfocítica crónica no se requieren posteriores investigaciones de imagen ni la realización de PAAF.

### **Evaluación de los NT en mujeres gestantes**

La guía ATA 2015<sup>(1)</sup> recomienda la realización de PAAF en mujeres gestantes eutiroideas, o hipotiroideas si presentan NT con criterios ecográficos de sospecha. En mujeres con TSH suprimida que persiste después de la semana 16<sup>a</sup> de gestación, la realización de la PAAF puede retrasarse hasta la conclusión del embarazo y la lactancia, realizándose en ese momento una gammagrafía si persiste la TSH suprimida.

Si la citología es diagnóstica de cáncer papilar de tiroides (CPT) y si el NT crece significativamente (20% de incremento en al menos dos dimensiones del nódulo o incremento superior al 50% del volumen) antes de la semana 24<sup>a</sup>-26<sup>a</sup> de gestación, o si la ET muestra ganglios linfáticos cervicales sospechosos de metástasis, debería considerarse la cirugía durante la gestación. Sin embargo, si el NT permanece estable en la mitad de la gestación o se ha diagnosticado en la segunda mitad de la gestación la cirugía puede retrasarse hasta después del parto.

En gestantes con NT sospechoso de CPT, se recomienda el establecimiento de terapia con hormona tiroidea que mantenga los valores de TSH entre 0,1-1,0 mU/L.

### **Pruebas de laboratorio y otras técnicas de imagen**

Deben determinarse los valores séricos de TSH durante la evaluación inicial del paciente con NT, realizándose gammagrafía tiroidea si la TSH está descendida. Por el contrario, si la TSH es normal o está aumentada no debe realizarse gammagrafía tiroidea<sup>(1)</sup>.

La determinación de tiroglobulina sérica en la evaluación inicial del NT no está indicada<sup>(1,2)</sup> ya que antes de la tiroidectomía esta prueba carece de valor diagnóstico o pronóstico.

La determinación rutinaria de calcitonina en los pacientes con NT no está indicada<sup>(1,2)</sup>. Sin embargo, en un subgrupo

de pacientes (con tiroidectomía no total programada o con citología sospechosa pero no concordante con carcinoma papilar) unos valores basales elevados de calcitonina (50-100 pg/ml) pueden cambiar el diagnóstico y el abordaje quirúrgico del NT<sup>(1)</sup>.

La determinación de anticuerpos antitiroideos debe realizarse si existe sospecha de enfermedad tiroidea autoinmune asociada al NT<sup>(2)</sup>.

La BTA 2014<sup>(2)</sup> indica la realización de resonancia magnética (RM) o de TC cuando no se pueden determinar clínicamente los límites del bocio, en pacientes con tumores adheridos o con hemoptisis. Se debe evitar el uso de contrastes yodados en la TC, ya que se reduce la captación de radioyodo por el tiroides, durante al menos 2 meses. La RM con gadolinio puede ser útil en estos casos, sin comprometer una ulterior captación del radioyodo por el tejido tiroideo remanente.

Por último, comentar que los estudios isotópicos no son específicos para el diagnóstico de CT y no se recomiendan en la evaluación del NT<sup>(2)</sup>.

### Seguimiento del paciente con NT

El seguimiento de los NT depende fundamentalmente de la ET inicial y la citología obtenida mediante PAAF. En la tabla 2 se muestran los métodos de seguimiento propuestos por las Guías BTA 2014<sup>(2)</sup> y ATA 2015<sup>(1)</sup>.

### COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

La Guía BTA 2014<sup>(2)</sup> corresponde a la tercera edición de la *"Guidelines for the management of thyroid cancer in adults"* publicada en 2002 y actualizada en 2007.

La Guía ATA 2015<sup>(1)</sup> corresponde a una nueva revisión de la Guía ATA publicada en 2009. Los rápidos cambios en el diagnóstico y tratamiento del CT<sup>(5)</sup> han obligado a que ambas Sociedades deban actualizar sus respectivas Guías en un plazo de tiempo inferior a los 10 años de las anteriores revisiones. Las principales coincidencias y convergencias de ambas Guías se muestran en el Anexo 1.

**TABLA 2.** Seguimiento de los pacientes con NT.

Guía BTA 2014 <sup>(2)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En los NT asintomáticos, con características ecográficas de benignidad y sin datos clínicos para sospechar malignidad debería evitarse el seguimiento. No se recomienda el seguimiento con ecografías rutinarias de los NT considerados benignos</li> <li>• En los NT con citología benigna y características ecográficas de benignidad no es necesario repetir la PAAF, a menos que exista una fuerte sospecha clínica de malignidad</li> <li>• En los NT con signos ecográficos de sospecha y una citología no diagnóstica, debería repetirse la PAAF guiada por ecografía</li> <li>• En los NT con citología benigna, pero con signos ecográficos indeterminados o sospechosos debería repetirse la PAAF para confirmación. La tasa de malignidad en este grupo es significativa y la evidencia apoya repetir la citología</li> </ul>
Guía ATA 2015 <sup>(1)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En los NT con signos ecográficos muy sospechosos, repetir ET y PAAF guiada por ecografía en 12 meses</li> <li>• Si los signos ecográficos son de baja-intermedia sospecha repetir ET a los 12-24 meses. Si se evidencia crecimiento del NT o aparición de nuevos signos ecográficos de sospecha, la PAAF debería repetirse o mantener la observación repitiendo la ET y la PAAF en el caso de que el NT continúe creciendo</li> <li>• En los NT con signos ecográficos de baja sospecha la utilidad de un seguimiento con ET para valorar el crecimiento del NT como indicador para repetir la PAAF es limitada. Si se repite la ET debería realizarse más allá de los 24 meses</li> <li>• En los NT que en la valoración inicial no requieren realización de PAAF, la estrategia de seguimiento se basa en la evolución de los signos ecográficos de los nódulos: <ul style="list-style-type: none"> <li>– NT con signos ecográficos muy sospechosos, repetir ET a los 6-12 meses</li> <li>– NT con signos ecográficos de baja-intermedia sospecha, considerar repetir la ET a los 12-24 meses</li> <li>– NT &gt; 1 cm con signos ecográficos de muy baja sospecha, la utilidad e intervalos para la realización de ET para vigilar la posible malignidad del NT es desconocida. Si se repite la ET, debería realizarse más allá de los 24 meses</li> <li>– NT &lt; 1 cm con signos ecográficos de muy baja sospecha no requieren seguimiento con realización de ET de rutina</li> <li>– NT &lt; 5 mm con signos ecográficos muy sospechosos no requieren seguimiento con realización de ET de rutina. Si se repite la ET debería realizarse a los 24 meses o más tarde</li> </ul> </li> </ul>

.../...

**TABLA 2.** (Continuación) Seguimiento de los pacientes con NT.

- La terapia supresora de TSH de rutina para el tratamiento de los NT en poblaciones yodo-suficientes no está indicada, dado que los potenciales daños superan a los beneficios en la mayoría de los pacientes
- Los pacientes con NT benignos sólidos o mayoritariamente sólidos deberían tener una ingesta adecuada de yodo. Si no es así o se sospecha una inadecuada ingesta de yodo, se recomienda un suplemento diario (que contenga 150 µg de yodo)
- Debe considerarse la cirugía para los NT que crecen y con criterios de benignidad en PAAF repetida, si son grandes (> 4 cm), originan síntomas compresivos o son motivo de preocupación
- Los pacientes con NT que crecen y con citología benigna mediante PAAF deberían vigilarse periódicamente. La mayoría de los NT asintomáticos que presentan un crecimiento modesto deberían seguirse sin necesidad de plantear cirugía
- En los NT quísticos recurrentes con citología benigna debería valorarse la extirpación quirúrgica o la inyección percutánea de etanol en función de los síntomas compresivos o de la preocupación estética. Los NT quísticos asintomáticos deberían seguirse de forma conservadora

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
2. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): S1-122.
3. Carrero J, Donnay S. Papel diagnóstico de la ecografía tiroidea. En: Gómez Sáez JM, editor. *Cáncer de tiroides*. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 53-64.
4. Hoang JK, Raduazo P, Yousem DM, Eastwood JD. What to do with incidental thyroid nodules on imaging? An approach for the radiologist. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012; 33: 150-7.
5. Galofré JC. Análisis de las guías y consensos sobre nódulo tiroideo y cáncer de tiroides. En: Gómez Sáez JM, editor. *Cáncer de tiroides*. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 31-40.

**ANEXO 1.** Coincidencias y convergencias.

- Ambas Guías definen la calidad de las **evidencias** disponibles y elaboran una lista de recomendaciones
- La BTA 2014 establece los **criterios y grados de prioridad de derivación** del paciente con NT a los centros de referencia para CT
- En la **evaluación clínica inicial** del NT, ambas Guías reseñan los **factores de riesgo** asociados a malignidad del NT. La BTA 2014 indica algunas circunstancias del paciente con NT que limitan la realización de investigaciones adicionales en los centros de referencia
- La BTA 2014 resalta la ausencia de especificidad del **tamaño** para distinguir entre NT benignos o malignos, por lo que, a diferencia de la ATA 2015, no incluye esta variable en su clasificación para la indicación de realización de PAAF
- Respecto a los NT hallados incidentalmente, ambas Guías recomiendan la realización de ET y PAAF ante una **captación focal en la FDG-PET**
- La ATA 2015 establece recomendaciones específicas para la realización de PAAF, fase de gestación para la realización de cirugía y valores de TSH convenientes en **mujeres gestantes con NT**
- Ambas Guías no recomiendan la determinación de **tiroglobulina y calcitonina** en la evaluación del NT. La ATA 2015 recomienda la realización de **gammagrafía tiroidea** cuando la TSH aparece suprimida, mientras que la BTA 2014 no recomienda, al carecer de especificidad para el diagnóstico de CT, la realización de estudios isotópicos en la evaluación del NT
- Ambas Guías establecen la forma de seguimiento de los NT en función de la **ET inicial** y la **citología** obtenida mediante PAAF. La ATA 2015 además incluye el **tamaño inicial y crecimiento** de los NT



---

# LA ECOGRAFÍA TIROIDEA Y OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

T. Martín Hernández, A. Torres Cuadro,  
C.S. García García

---

## INTRODUCCIÓN

Las recientes guías de nódulo y cáncer de tiroides, británica (BTA<sup>(1)</sup>) y americanas (ATA<sup>(2)</sup> y AACE<sup>(3)</sup>) otorgan a la ecografía tiroidea un papel protagonista en la caracterización de la naturaleza de los nódulos tiroideos, en la selección de aquellos candidatos a punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y durante la evaluación y seguimiento del cáncer de tiroides (CDT). Así, la BTA describe la ecografía tiroidea como *“un examen muy sensible para la evaluación de los nódulos tiroideos, ayuda a la decisión sobre qué nódulos realizar PAAF y aumenta el rendimiento de la misma”*. En este capítulo repasaremos, según ambas guías, qué pacientes son candidatos a ecografía tiroidea, qué debe incluir un informe de ecografía tiroidea, cómo estratificar los nódulos tiroideos y cuáles serán subsidiarios de PAAF.

## ECOGRAFÍA TIROIDEA: RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### 1. Las guías consideran candidatos a aquellos pacientes con sospecha de cáncer de tiroides (BTA) o nódulo tiroideo (ATA)

- Según la BTA son candidatos *“todos los pacientes que están siendo investigados por un posible cáncer de tiroides”*:
  - Según la AACE *“todos los pacientes con nódulos palpables o factores de riesgo clínico de CDT”*.
  - La ATA recomienda, además, realizar una ecografía tiroidea con exploración de los ganglios linfáticos cervicales

*en todos los pacientes con sospecha de nódulos tiroideos o con nódulos tiroideos conocidos.*

La ecografía y PAAF también están indicadas en los nódulos detectados por PET-CT con captación focal de FDG, estableciendo la ATA el límite de tamaño de 1 cm para la realización de PAAF.

## 2. Informe de ecografía tiroidea

La ecografía debe ser realizada siempre por un ecografista experto con la acreditación oficial necesaria. La información derivada de la ecografía debe ser interpretada en el contexto del cuadro clínico de cada paciente y, cuando esté disponible, del resultado de la citología.

Para la BTA el informe debe incluir las siguientes características del nódulo:

- Tamaño.
- Composición: sólido, quístico, mixto/quístico/microquístico/espongiforme.
- Ecogenicidad: marcadamente hipoeicoico, hipoeicoico, isoecoico o hipereicoico.
- Calcificaciones: micro/macro, periférica o central.
- Márgenes: bien definidos, irregulares/lobulados o espiculados.
- Si es más alto que ancho (diámetro AP > TR).
- Presencia de halo (regular/continua, interrumpida, ausente).
- Características del flujo sanguíneo (central, periférico, mixto, ninguno).

Además, se debe describir si existe extensión retroesternal o desviación traqueal, y linfadenopatías (localización y características).

En la misma línea que las recomendaciones de la BTA, para la ATA se deberían evaluar en la ecografía los siguientes aspectos:

- Parénquima tiroideo (homogéneo o heterogéneo) y tamaño glandular.
- Localización, tamaño y características ecográficas de cualquier nódulo.

- Presencia o ausencia de ganglios linfáticos cervicales sospechosos en el compartimiento central o lateral.

Por lo tanto, el Informe ecográfico debería incluir el tamaño del nódulo (en tres dimensiones), su localización, y una descripción de sus características ecográficas (composición, ecogenicidad, márgenes, presencia y tipo de calificaciones, si es más alto que ancho, y vascularización), además de su estratificación de riesgo y establecer la indicación de PAAF (ver puntos 3 y 4).

### 3. Estratificación de los nódulos

Una vez caracterizados los nódulos según las indicaciones del punto anterior, es necesario categorizarlo en función de las mismas, y establecer la indicación de PAAF.

Ambas guías proponen una estratificación de los nódulos estableciendo criterios o patrones que combinan varias características ecográficas individuales para determinar la necesidad de practicar PAAF o seguimiento en los pacientes.

Las categorías y recomendaciones de la BTA son:

- *Normal*: U1.
- *Benigno*: U2:
  - U2a: iso-hiperecoico con halo.
  - U2b: aspecto quístico y/o cola de cometa (coloide).
  - U2c: aspecto en panal de abeja o esponjiforme o laminado.
  - U2d-e: calcificación periférica en cáscara de huevo.
  - U2f: vascularización periférica.
- *Indeterminado*: U3:
  - U3a: homogéneo, iso-hiperecoico, sólido, halo (lesión folicular).
  - U3b: focos ecogénicos equívocos, cambios quísticos, hipoeicoico.
  - U3c: vascularización mixta central/periférica.
- *Sospechoso*: U4:
  - U4a: sólido, hipoeicoico con respecto a tiroides.
  - U4b: sólido, muy hipoeicoico respecto a los músculos infrahioideos.

- U4c: hipoecoico con calcificación periférica incompleta o rota.
- U4d: contorno alterado (lobulaciones/espiculaciones).
- *Maligno*: U5:
  - U5a: sólido, hipoecoico, contorno irregular/espicular, microcalcificaciones (psamoma).
  - U5b: sólido, hipoecoico, contorno irregular, calcificación globular (¿CMT?).
  - U5c: vascularización intranodular irregular.
  - U5d: más alto que ancho (AP/T).
  - U5e: linfadenopatía sospechosa.

Las categorías de riesgo establecidas por la ATA son las siguientes:

- *Alta sospecha* (riesgo de malignidad > 70-90%): nódulo sólido hipoecoico o un componente sólido hipoecoico en un nódulo parcialmente quístico, con una o más de las siguientes características: márgenes irregulares (específicamente definidos como infiltrativos, microlobulados o espiculados), microcalcificaciones, forma más alta que ancha, calcificación en anillo interrumpida con pequeño componente hipoecoico extrusivo en el tejido blando, o evidencia de extensión extratiroidea).
- *Sospecha intermedia* (riesgo de malignidad 10-20%): nódulo sólido hipoecoico con un margen regular liso, sin microcalcificaciones, ni extensión extratiroidea, o forma más alta que ancha.
- *Baja sospecha* (riesgo de malignidad del 5-10%): nódulo iso- o hiperecoico, o nódulo parcialmente quístico con áreas uniformemente sólidas excéntricas, sin microcalcificaciones, márgenes irregulares o extensión extratiroidea, o forma más alta que ancha.
- *Muy baja sospecha* ( $\leq 3\%$ ): los nódulos espongiiformes o parcialmente quísticos, sin ninguna de las características ecográficas descritas en los patrones de baja, intermedia o alta sospecha, tienen un bajo riesgo de malignidad ( $< 3\%$ ). Si se realiza una PAAF, el nódulo debería ser de al

**TABLA 1.** Factores de riesgo que aconsejan el estudio ecográfico con palpación normal.

- Historia de la irradiación de cabeza y cuello
- Antecedentes familiares de carcinoma papilar o medular de tiroides, MEN2, Cowden, APC
- Edad < 14 o > 70 años
- Sexo masculino
- Crecimiento del nódulo
- Consistencia firme o nódulo duro
- Adenopatía cervical
- Disfonía, disfagia o disnea
- Captación definida en PET con 18FDG

menos 2 cm. También se puede considerar la observación sin PAAF para los nódulos  $\geq 2$  cm.

- *Benignos* (< 1%): los nódulos puramente quísticos es muy improbable que sean malignos y no está indicada la punción con aguja fina con fines diagnósticos.

#### 4. Selección de nódulos para PAAF

Según la BTA, se debe realizar ECO-PAAF para los nódulos con características ecográficas indeterminadas o sospechosas de malignidad (U3-U5), y en cualquier ganglio linfático cervical anormal. Los nódulos con características ecográficas indicativas de benignidad (U1-U2) no precisan PAAF, a menos que el paciente tenga un riesgo alto de malignidad.

La ATA recomienda realizar una PAAF diagnóstica en caso de:

- Nódulos  $\geq 1$  cm en su dimensión mayor con un patrón ecográfico alta o moderadamente sospechoso.
- Nódulos  $\geq 1,5$  cm en su dimensión máxima con un patrón ecográfico poco sospechoso.

Esta guía considera la realización de una PAAF (vs observación) en casos de nódulos  $\geq 2$  cm en su dimensión máxima,

con patrón ecográfico muy poco sospechoso. No considera necesario realizar una PAAF en nódulos que no cumplan los criterios previos o sean completamente quísticos.

La principal diferencia entre ambas guías se refiere al tamaño del nódulo, careciendo este de importancia para la BTA. En la tabla 2 se resumen la estratificación e indicaciones de PAAF según BTA, ATA y AACE.

Otros aspectos a considerar son:

- Ambas guías coinciden en que los nódulos subcentimétricos ( $< 1$  cm) que son sospechosos de malignidad tiroidea pueden no biopsiarse salvo que exista extensión extratiroidea o linfadenopatía metastásica a diferencia de la AACE que recomienda la PAAF en  $> 5$  mm, si existen criterios ecográficos de sospecha.
- Si la ecografía detecta ganglios cervicales ecográficamente sospechosos de cáncer de tiroides (microcalcificaciones, aspecto quístico, vascularización periférica, hipercogenicidad y forma redondeada), debería realizarse PAAF de los ganglios sospechosos para estudio histológico. La ATA, además, recomienda la medición de Tg en el lavado, aunque la interpretación sea difícil en pacientes con glándula tiroidea intacta y requiera la realización de una ECO-PAAF de un nódulo tiroideo subcentimétrico (si existe).
- Ambas guías también coinciden en considerar la realización de la PAAF (con unos tamaños de corte más bajos para la ATA) si existen factores de riesgo como la falta de movilidad del nódulo al tragar, el dolor, tos, los cambios de la voz, crecimiento, presencia de adenopatías y antecedentes de irradiación durante la infancia o cáncer familiar de tiroides.
- La ATA considera realizar solo seguimiento ecográfico en nódulos subcentimétricos sospechosos ecográficamente, sin evidencia de extensión extratiroidea ni ganglios sospechosos según la edad y preferencia del paciente. También se acepta una aproximación conservadora, en pacientes seleccionados con tumores de muy bajo

TABLA 2.

AAACE	ATA2015	BTA
<p><b>Bajo riesgo (1%)</b>  <b>PAAF &gt; 20 mm</b> (solo si crecimiento, pre CIA o <sup>131</sup>I) y antecedentes de riesgo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quiste simple (&gt; 80%) con márgenes regulares delgados</li> <li>• Medio quístico (&gt; 50%) con nódulos coloides (colas de cometa) sin signos ecográficos sospechosos</li> <li>• Nódulos isoecoicos espongiformes confluentes o con halo regular</li> </ul>	<p><b>Benigno (&lt; 1%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quístico puro</li> </ul> <p><b>Muy baja sospecha (&lt; 3%)</b>  <b>PAAF ≥ 2 cm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espongiformes</li> <li>• Predominantemente quístico sin áreas sospechosas</li> </ul> <p><b>Baja sospecha (5-10%)</b>  <b>AAAF ≥ 1,5 cm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólido hiperecicoico + márgenes regulares</li> <li>• Sólido isoecoico + márgenes regulares</li> <li>• Predominantemente quístico con polo sólido excéntrico</li> </ul>	<p><b>U2 benigno</b>  <b>No PAAF</b>  <b>U2a:</b> iso-hiperecicoico con halo  <b>U2b:</b> aspecto quístico y/o cola de cometa (coloide)  <b>U2c:</b> aspecto en panel de abeja o esponjiforme o laminado  <b>U2d-e:</b> calcificación periférica en cáscara de huevo  <b>U2f:</b> vascularización periférica</p>
<p><b>Riesgo intermedio (5-15%)</b>  <b>PAAF &gt; 20 mm</b>  Nódulos hipoeicoicos (respecto a tiroides) o isoecoicos con forma de ovoide a redondo y márgenes lisos o mal definidos. Pueden presentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascularización intranodular</li> <li>• Rigidez elevada a la elastografía</li> <li>• Macrocalcificaciones o en anillo</li> <li>• Manchas hipereicoicas de significado incierto</li> </ul>	<p><b>Sospecha intermedia (10-20%)</b>  <b>PAAF ≥ 1 cm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólido hipoeicoico + márgenes regulares sin microcalcificaciones, extensión extratiroidea o más alto que ancho</li> </ul>	<p><b>U3 indeterminado</b>  <b>PAAF</b>  <b>U3a:</b> homogéneo, iso-hiperecicoico, sólido, halo (lesión folicular)  <b>U3b:</b> focos ecogénicos equívocos, cambios quísticos hipoeicoico  <b>U3c:</b> vascularización mixta central/periférica</p>

.../...

**TABLA 2.** (Continuación).

AAACE	ATA2015	BTA
<p>Alto riesgo (50 a 90% según presencia de 1 o más de las siguientes)</p> <p>PAAF <math>\geq 10</math> mm</p> <p>Nódulos con al menos 1 de las siguientes características sospechosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcado hipoecogeneidad (respecto a strap)</li> <li>• Espiculado o márgenes microlobulados</li> <li>• Microcalcificaciones</li> <li>• Más alto que ancho</li> <li>• Evidencia de crecimiento extratiroidea</li> <li>• Adenopatía patológica</li> </ul> <p>Alto riesgo de 5-10 mm: individualizar: PAAF si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones subcapsulares o paratraqueales</li> <li>• Ganglios linfáticos sospechosos</li> <li>• Extensión extratiroidea AP de RT o cáncer tiroideo familiar</li> <li>• Hallazgos clínicos sospechosos</li> </ul>	<p>Muy sospechoso (70-90%)</p> <p>PAAF <math>\geq 1</math> cm</p> <p>Nódulo hipoecoico sólido o componente hipoecoico sólido de un nódulo parcialmente quístico con una o más de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Márgenes irregulares (infiltrantes, microlobulados)</li> <li>• Microcalcificaciones</li> <li>• Más alto que ancho</li> <li>• Calcificaciones con invasión perinodular</li> <li>• Extensión extratiroidea adenopatía sospechosa</li> </ul>	<p><b>U4 sospechoso</b></p> <p><b>PAAF</b></p> <p>U4a: sólido, hipoecoico con respecto a tiroides</p> <p>U4b: sólido, muy hipoecoico respecto a strap muscular</p> <p>U4c: hipoecoico con calcificación periférica incompleta o rota</p> <p>U4d: contorno alterado (lobulaciones/espículas)</p> <p><b>U5 maligno</b></p> <p><b>PAAF</b></p> <p>U5a: sólido, hipoecoico, contorno irregular/espicular, microcalcificaciones (psamoma)</p> <p>U5b: sólido, hipoecoico, contorno irregular, calcificación globular (CMT?)</p> <p>U5c: vascularización intranodular irregular</p> <p>U5d: más alto que ancho (AP/T)</p> <p>U5e: linfadenopatía sospechosa</p>

riesgo, pacientes con alto riesgo quirúrgico o los que tienen una esperanza de vida relativamente corta.

- La ATA no considera biopsiar, en principio, los nódulos gammagráficamente calientes.

## OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

- No están indicadas la gammagrafía (salvo que exista supresión de TSH), ni el PET con 18-FDG (salvo que exista sospecha de enfermedad diseminada).
- TAC y RNM estarán indicados:
  - Los límites del bocio no pueden determinarse clínicamente (prolongación intratorácica).
  - En tumores con fijación a estructuras adyacentes.
  - Pacientes con hemoptisis y/o con sospecha clínica de enfermedad avanzada, incluyendo un tumor primario invasivo o afectación ganglionar para la ATA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-122.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al.; AACE/ACE/AME American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules–2016 update. Task Force on Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2016; 22: 622-39.



---

# LA CITOLOGÍA TIROIDEA

M.D. Lozano

---

## INTRODUCCIÓN

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) tiene un papel esencial en la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos. Reduce significativamente el número de cirugías innecesarias por nódulos benignos y clasifica adecuadamente a los pacientes con nódulos malignos para cirugía. Además, es una técnica, no invasiva, de bajo coste y con escasas complicaciones que en ningún caso comprometen la vida del paciente. Dada la relación coste/beneficio de la PAAF de tiroides, este estudio está en primera línea diagnóstica en la valoración preoperatoria de nódulos tiroideos<sup>(1)</sup>. Es muy importante que el citopatólogo comunique al especialista responsable del paciente los resultados de la PAAF de tiroides de manera clara, sucinta y clínicamente útil. La PAAF de tiroides se informa de manera universal usando el Sistema Bethesda, resultado del acuerdo de una reunión multidisciplinar de expertos en patología tiroidea celebrada en Bethesda 2007 y actualizada en 2010, que resultó en un manual de Nomenclatura y Sistemática de elaboración de los informes de PAAF tiroidea<sup>(2)</sup>.

Las principales indicaciones de la PAAF de lesiones tiroideas son las siguientes<sup>(3)</sup>:

- Evaluación de nódulos solitarios.
- Estudio de lesiones tiroideas difusas.
- Confirmación y diagnóstico de lesiones tiroideas clínicamente evidentes.
- Obtención de material celular para estudios complementarios (inmunohistoquímica y técnicas moleculares).

**TABLA 1.** Sistema Bethesda para informar citología de tiroides.

Categorías	Riesgo de malignidad
I. Material insuficiente/inadecuado	
II. Benigno	<1%
III. Lesión folicular de significado indeterminado (FLUS)/atipia de significado indeterminado (AUS)	5-10%
IV. Neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular	20-30%
V. Sospecha de malignidad	50-75%
VI. Maligno	100%

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### PAAF de tiroides

Se puede realizar de manera directa o guiada con control ecográfico. La segunda alternativa es más recomendable, asegura la localización de la aguja en la lesión y permite pinchar lesiones no palpables. La valoración *in situ* del material de PAAF-ROSE (*Rapid On Site Evaluation*) – aumenta la eficacia diagnóstica, permite obtener material para estudios complementarios y disminuye los falsos negativos por muestra insuficiente<sup>(4,5)</sup>.

La técnica de PAAF tiene básicamente 4 fases: localización cuidadosa del nódulo; realización de la punción; confección de los frotis y estudio microscópico<sup>(3)</sup>. El éxito en el diagnóstico de la punción depende en gran parte de una buena realización de la técnica.

### Sistema Bethesda para informar citología de tiroides

Este sistema recomienda que cada informe sea incluido en una de las 6 categorías diagnósticas (Tabla 1). Cada una de las categorías implica un riesgo determinado de cáncer que oscila entre 0-3% para la categoría benigna hasta 100% para la categoría maligna. En función de esta asociación categoría diagnóstica/riesgo de malignidad, cada categoría se asocia a recomendaciones de manejo clínico (Tabla 2)<sup>(2,6,7)</sup>.

**TABLA 2.** Recomendaciones de manejo clínico según sistema Bethesda para informar citología de tiroides.

Categorías	Conducta
I. Material insuficiente/inadecuado	Repetir PAAF con guía de ecografía
II. Benigno	Seguimiento clínico
III. Lesión folicular de significado indeterminado (FLUS)/atipia de significado indeterminado (AUS)	Repetir PAAF
IV. Neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular	Lobectomía
V. Sospecha de malignidad	Lobectomía/ tiroidectomía
VI. Maligno	Tiroidectomía

## COMENTARIOS

### Categoría I. Material insuficiente/inadecuado

Esta categoría engloba las PAAFs con los siguientes resultados:

- Líquido de quiste sin células epiteliales.
- Muestra acelular o casi acelular.
- Otros problemas: hemático, artefacto, etc.

Las punciones que se incluyen dentro de esta categoría son debidas principalmente a un problema de muestra (cantidad o calidad). Suponen un 10-20% de las punciones según diferentes series. La PAAF guiada por ecografía disminuye el número de punciones de esta categoría. Suelen ser debidas a punciones con material hemático, extendidos acelulares, extendidos constituidos exclusivamente por macrófagos o extendidos secos, por mala fijación en los que no es posible distinguir el detalle celular.

Los criterios citológicos para definir una PAAF adecuada para diagnóstico son: presencia de al menos 6 grupos de células foliculares con más de 10 células en cada grupo. Excepciones: presencia de atipia, inflamación y/o abundante coloide denso (nódulo coloide).

## Categoría II. Benigno

Corresponden al 65% de la PAAF's e implican bajo riesgo de cáncer. Esta categoría engloba las siguientes entidades:

- Nódulo folicular benigno (incluye nódulo hiperplásico, hiperplasia nodular, nódulo coloide).
- Tiroiditis linfocítica (Hashimoto) en el contexto clínico adecuado.

La entidad más frecuente es la **hiperplasia nodular** cuya PAAF se caracteriza por extendidos con abundante coloide, grupos de células foliculares típicas en monocapa y macrófagos.

Otros diagnósticos dentro de la categoría de benignidad incluyen las **tiroiditis**. La PAAF de la *tiroiditis granulomatosa* se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas, células epitelioides y células foliculares con o sin metaplasia oncocítica, entre las que se observa un infiltrado inflamatorio mixto. La **tiroiditis de Hashimoto** se caracteriza citológicamente por una mezcla de linfocitos, algunas células plasmáticas y células de Hürthle (células oncocíticas).

## Categoría III. Lesión folicular de significado indeterminado (FLUS)/atipia de significado indeterminado (AUS)

No todos los casos sugieren lesión folicular. Son punciones en las que o por problemas técnicos (extensiones gruesas, coagulación/hemorragia, desecación o tinciones defectuosas) o problemas morfológicos, no se pueden clasificar dentro de la categoría de benigna, sospechosa o maligna. Los problemas morfológicos suelen corresponder a celularidad cuantitativamente escasa en la que se observan microfoliculos o células de Hürthle, presencia de células linfoides, que nos plantean diagnóstico diferencial con un linfoma o presencia de células con agrandamiento nuclear y anisocariosis difíciles de diferenciar entre un tumor maligno y otras entidades como tiroiditis de Hashimoto. Se debe repetir la PAAF a un intervalo apropiado ya que un 20-25% de estas lesiones se volverán a clasificar en una segunda punción como AUS/FLUS con un riesgo de ser una lesión maligna en un 5-10%.

Esta categoría es la más problemática por su uso heterogéneo según instituciones y distinto seguimiento. Esto se debe a que es prácticamente imposible establecer criterios morfológicos bien definidos para el diagnóstico de atipia<sup>(8)</sup>.

Según las recomendaciones del año 2015 de la *American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*, en esta categoría se puede repetir la PAAF o realizar estudios moleculares para evaluar mejor el riesgo de malignidad antes de decidir si se extirpa el nódulo o se hace seguimiento<sup>(9)</sup>.

#### **Categoría IV. Neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular**

Una proliferación folicular citológicamente puede corresponder histológicamente a un adenoma folicular o a un carcinoma folicular. Un 20-30% de estas lesiones serán malignas en piezas quirúrgicas. La PAAF de estas lesiones se caracteriza por una abundante celularidad folicular, de patrón microfolicular y escaso coloide. La PAAF no distingue entre un adenoma y un carcinoma folicular porque el criterio de malignidad es la invasión de la cápsula. Por tanto, es necesario un estudio histológico para precisarlo.

#### **Categoría V. Lesión sospechosa de malignidad**

Incluye lesiones con datos citológicos altamente sospechosos de malignidad, pero no suficientes para concluir un diagnóstico. Incluye:

- Lesiones sospechosas de carcinoma papilar (el 75% son variantes foliculares de carcinoma papilar).
- Lesiones sospechosas de carcinoma medular.
- Lesiones sospechosas de metástasis.
- Lesiones sospechosas de linfoma.

#### **Categoría VI. Maligno**

Incluye casos con características citológicas concluyentes de malignidad:

- Carcinoma papilar.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma poco diferenciado.
- Carcinoma anaplásico.
- Carcinoma escamoso.
- Carcinoma con rasgos citológicos mixtos.
- Metástasis.
- Linfomas.
- Otros.

La aplicación generalizada de este sistema de Bethesda para la valoración citológica de la citología tiroidea ha permitido servir de guía no solo a los patólogos, sino también a endocrinólogos, cirujanos y radiólogos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kwak JY. Indications for fine needle aspiration in thyroid nodules. *Endocrinol Metab.* 2013; 28: 81-5.
2. Ali SZ, Cibas ES, editors. *The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes.* Springer; 2010.
3. Kim MJ, Kim EK, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, technique, results. *Radiographics.* 2008; 68: 1869-89.
4. Wu M, Choi Y, Zhang Z, Si Q, Salem F, Szporn A, et al. Ultrasound guided FNA of thyroid performed by cytopathologists enhances Bethesda diagnostic value. *Diagn Cytopathol.* 2016; 44: 787-91.
5. de Koster EJ, Kist JW, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Valk GD, de Keizer B. Thyroid ultrasound-guided fine-needle aspiration: The positive influence of on-site adequacy assessment and number of needle passes on diagnostic cytology rate. *Acta Cytol.* 2016; 60: 39-45.
6. Pinto-Blázquez J, Del Valle-Manteca A, Solera-Arroyo JC, Cuesta-Martínez L, Ursúa-Sarmiento I, Baizán García MJ. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja* 2014; 5: 66-74.

7. Krauss EA, Mahon M, Fede JM, Zhang L. Application of the Bethesda Classification for thyroid fine-needle aspiration: Institutional experience and meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 1121-31.
8. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzuccheli L, Baloch ZW. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytologica.* 2012; 56: 333-9.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 1-133.



---

**MANEJO INICIAL DEL  
CÁNCER DIFERENCIADO  
DE TIROIDES**

---



---

# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL

A. Larrad Jiménez

---

## INTRODUCCIÓN

El objetivo terapéutico inicial del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) comprende, específicamente, la extirpación del tumor primario tanto a nivel tiroideo como ganglionar, minimizar el riesgo de recidiva locorregional y la metastatización, facilitar el tratamiento complementario con  $^{131}\text{I}$ , permitir la estadificación y estratificación de riesgo, permitir la mayor supervivencia libre de recurrencias y minimizar la morbilidad de las maniobras terapéuticas. La experiencia del cirujano y equipo multidisciplinario tienen un impacto significativo en los resultados y complicaciones. Por ello debe enfatizarse el concepto de que esta debe ser una Cirugía de Experto.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Estadificación preoperatoria y consentimiento informado

Todos los pacientes deben tener un estudio ecográfico del tiroides, compartimento central y lateral, realizado por un ecografista experto en cuello. Es la exploración más efectiva en la detección de extensión extratiroidea, multifocalidad, enfermedad bilobular y afectación de los compartimentos ganglionar laterales.

Asimismo, debe realizarse una punción con aguja fina (PAAF) con determinación de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina en el líquido de lavado en todos los ganglios sospechosos de afectación metastásica, aunque este punto puede ser difícil de interpretar en los casos con tiroides intacto.

La realización de TC con contraste o RM debe realizarse en todos los casos en los que se sospeche extensión extratiroidea clínica, complementada con estudios endoscópicos específicos

si es necesario, para planificar la cirugía sobre el compartimento visceral (laringe, tráquea, esófago, eje vascular) o sobre áreas linfáticas distintas de las clásicas (mediastino, región infraclavicular, región retrofaríngea y parafaríngea), o para la valoración pulmonar detallada. La realización rutinaria de PET no está indicada. La utilización de TC con contraste requiere un periodo de lavado de unos 2 meses antes de aplicar el tratamiento con <sup>131</sup>I.

Siempre debe realizarse laringoscopia para detectar posibles lesiones recurrenciales ignoradas (3,5% en la población normal y 8% en cáncer de tiroides), especialmente si hay alteraciones de la voz, cirugía o irradiación cervical previas o tumores con extensión extratiroidea posterior o extensa afectación central metastásica.

El consentimiento informado debe incluir explícitamente la posible lesión del nervio recurrente y sus secuelas, aunque sean temporales, el hipoparatiroidismo y sus secuelas, riesgo de hemorragia, lesiones traqueoesofágicas, problemas con la cicatriz, posibilidad de recidiva, necesidad de tratamientos postoperatorios adicionales y necesidad de tratamiento con hormona tiroidea y su seguimiento. Sería deseable que los porcentajes de posibles complicaciones sean los del propio cirujano y no los de la literatura.

### **Cirugía tiroidea diagnóstica**

En los casos con PAAF definidas como Bethesda III (Thy3f) que requieran cirugía diagnóstica la hemitiroidectomía (HT) es suficiente. Los Bethesda IV (Thy4) de lesiones pequeñas y bien definidas deben ser tratados con HT diagnóstica, exploración ganglionar y biopsia intraoperatoria (excepto en lesiones foliculares). Si se asocia alguna otra patología tiroidea susceptible de intervención deberá realizarse una tiroidectomía casi total (TcT) o tiroidectomía total (TT).

### **Planificación quirúrgica. Actuación sobre el tiroides con confirmación diagnóstica de CDT**

Es recomendable utilizar siempre una terminología quirúrgica adecuada, como se resume en la tabla 1.

**TABLA 1.** Terminología en cirugía tiroidea y ganglionar.

Cirugía tiroidea
<b>Hemitiroidectomía (HT):</b> extirpación completa de un lóbulo incluyendo el istmo y la pirámide
<b>Hemitiroidectomía casi total (HTcT):</b> lobectomía total respetando una mínima cantidad de tejido tiroideo (menos de 1 g) para preservar el nervio recurrente
<b>Tiroidectomía casi total (TcT):</b> extirpación completa de un lóbulo con hemitiroidectomía casi total del contralateral o hemitiroidectomía casi total bilateral
<b>Tiroidectomía total (TT):</b> extirpación intencionalmente completa de todo el tiroides, istmo y pirámide
Debe evitarse el término <b>hemitiroidectomía o tiroidectomía subtotal</b> debido a su imprecisión y a que no están indicadas en cáncer de tiroides. En caso de utilizarse debe indicarse claramente el tamaño del remanente en g o cc
Cirugía ganglionar
<b>Disección selectiva (DS):</b> cualquier tipo de linfadenectomía cervical menor que la disección completa de los compartimentos I a V, con preservación del nervio espinal accesorio (NEA), yugular interna (VYI) y músculo ECM. El nivel ganglionar resecaado debe quedar claramente indicado en la hoja operatoria
<b>Disección radical (DR):</b> extirpación de todos los ganglios linfáticos desde el compartimento I al V incluyendo el NEA, la VYI y el músculo ECM
<b>Disección radical modificada (DRM):</b> se procede a efectuar una linfadenectomía de los grupos ganglionares I al V, conservando el NEA, y/o VYI, y/o ECM. Comprende 3 subtipos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo I: respeta el NEA</li> <li>• Tipo II: respeta el NEA y la VYI</li> <li>• Tipo III: respeta el NEA, VYI y ECM. Para la literatura anglosajona este tipo de vaciamiento correspondería al vaciamiento funcional, propuesto por Suárez</li> </ul>
<b>Disección ampliada (DA):</b> linfadenectomía en bloque de los compartimentos I-V, complementado con la extirpación de ganglios adicionales u otras estructuras

Modificado de: Mercado V, Gómez G. Vaciamiento cervical, desde una perspectiva general. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza y Cuello*. 2005; 65; 123-29 y *Guía BTA* 2014.

### *Carcinoma papilar (CP)*

La cirugía inicial debe incluir una TcT o TT con resección de toda la enfermedad macroscópica (incluida la linfática) siempre que no haya contraindicación para su realización, en todos los casos recogidos en el anexo 2.

En los pacientes con tumores entre 1 y 4 cm (T1-2) menores de 45 años, unifocales, no angioinvasivos, sin extensión extratiroidea y sin sospecha de afectación ganglionar (cN0) o metástasis se puede escoger entre una TcT o TT o una HT (Decisión personalizada. Anexo 1). La HT (Anexo 2) puede ser suficiente en pacientes de bajo riesgo, incluyendo la variante folicular encapsulada no invasiva (de dudoso significado tumoral), o parcialmente encapsulada, del CP, aunque puede quedar a criterio del equipo que trate al paciente la realización de una TT para permitir el tratamiento con yodo radioactivo o facilitar el seguimiento de acuerdo con las características del tumor o deseos del paciente correctamente informado.

En los casos con tumores menores de 1 cm sin extensión extratiroidea y cN0 la cirugía inicial puede ser la HT si no existe indicación de realizar una TcT o TT (Anexo 2).

Aunque se mantiene la discusión y las discrepancias sobre la realización de HT en pacientes con tumores de riesgo bajo o intermedio, en el momento actual puede asumirse que con una selección adecuada del paciente, un porcentaje de recidiva loco-regional entre el 1-4% y un porcentaje de tiroidectomías de totalización inferior al 10% los pacientes con tumores menores de 4 cm, unifocales, sin evidencia de extensión extratiroidea o afectación linfática confirmada pre o intraoperatoriamente la extensión de la cirugía inicial probablemente tenga un mínimo impacto en la supervivencia específica. Además, aun aceptando un discreto riesgo de recidiva, la cirugía de rescate (si está formalmente indicada) de una recidiva locorregional tras HT inicial, siempre que sea diagnosticada precozmente y sea reoperada por un experto, prácticamente no modifica la supervivencia.

### *Carcinoma folicular (CF)*

Los tumores menores de 4 cm sin factores de riesgo pueden ser tratados con HT si está de acuerdo el equipo terapéutico. Los tumores entre 1 y 4 cm con factores de riesgo deben ser tratados con TcT o TT (Anexo 2).

Puesto que la afectación ganglionar es muy baja (1-8%) no debe realizarse ningún tipo de linfadenectomía. En caso de ganglios sospechosos debe realizarse biopsia intraoperatoria antes de tomar decisiones de actuación.

El carcinoma de células de Hürthle mayor de 1 cm debe ser tratado con TT o TcT. Los microcarcinomas pueden ser tratados con HT o TT/TcT de acuerdo con la decisión personal (Anexo 1). Aunque el carcinoma de células de Hürthle puede producir metástasis linfáticas hasta en un 25% de casos, especialmente en tumores mayores de 5 cm y edad mayor de 80 años, la recidiva local/regional está más asociada a diseminación venosa que a la afectación ganglionar, por lo que la linfadenectomía profiláctica no está claramente definida (Decisión personalizada. Anexo 1). En caso de afectación ganglionar confirmada debe realizarse disección terapéutica.

### *Totalización de hemitiroidectomía*

La totalización puede ser necesaria cuando el diagnóstico de carcinoma se ha realizado tras una HT diagnóstica o permitir el tratamiento con yodo en casos con enfermedad multicéntrica. La totalización con yodo radioactivo puede ser útil en algunos casos muy seleccionados de alto riesgo quirúrgico o ante la negativa del paciente a la reintervención.

### *Cirugía en la enfermedad localmente avanzada*

En los tumores con afectación de la vía aérea o digestiva debe intentarse siempre la resección curativa. En caso de no ser posible debe extirparse la mayor cantidad posible de tumor para facilitar la ablación con radioyodo y/o la radioterapia externa paliativa.

### **Aspectos técnicos**

Debe prestarse especial atención al nervio recurrente, su rama externa y al laríngeo superior. Es recomendable, aun sin beneficio estadísticamente significativo, la neuromonitorización especialmente cuando se realiza disección linfática central o reintervenciones. Nunca debe resecarse un nervio recurrente si no se ha demostrado parálisis de la cuerda vocal, debiendo preservarse dejando una mínima cantidad de tumor residual que no añada un pronóstico más adverso.

Deben identificarse todas las paratiroides y preservar su vascularización. Las glándulas desvascularizadas o extirpadas inadvertidamente deben autotrasplantarse.

Realizar control de calcemia dentro de las primeras 24 horas y de fonación antes del alta. Un 30% de los pacientes pueden presentar parálisis postoperatorias de las que al menos un tercio son asintomáticas.

La primera determinación de tiroglobulina no se realizará hasta pasadas 6 semanas.

### **Linfadenectomía**

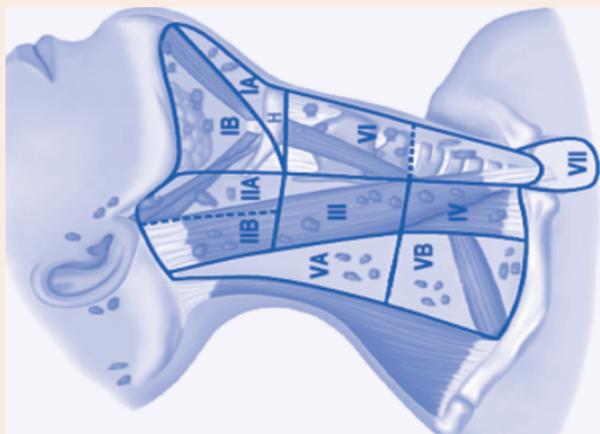
En la figura 1 se resumen las distintas áreas ganglionares cervicales, en la tabla 1 se definen los distintos tipos de linfadenectomías y en el anexo 2 se resumen las principales indicaciones.

### ***Disección central y lateral terapéutica***

Está indicada, junto a la TT, en todos los casos con afectación ganglionar clínica o comprobada con biopsia.

### ***Disección central profiláctica (compartimentos VI y VII)***

No está indicada en pacientes cN0 ipsi o bilateral, con CP clásicos, tumores T1-2 no invasivos, menores de 45 años, tumores unifocales y sin evidencia clínica o de imagen de afectación extratiroidea. Puede ser considerada (Decisión Personalizada) en los casos de CP con factores pronósticos adversos de recidiva o metastatización recogidos en el anexo 2. En caso de duda debe recurrirse a la biopsia intraoperatoria de los ganglios sospechosos.



**Compartimento lateral**

- Nivel I. Ganglios submentonianos y submandibulares
- Nivel II. Ganglios cervicales profundos desde la base del cráneo hasta el hueso hioides. El nervio espinal accesorio (NEA) lo subdivide en IIa (medial) y IIb (lateral)
- Nivel III. Ganglios cervicales profundos desde el hueso hioides hasta el cartilago cricoides
- Nivel IV. Ganglios cervicales profundos desde el cartilago cricoides hasta la clavícula
- Nivel V. Triángulo posterior subdividido por el cartilago cricoides en Va (superior) y Vb (inferior). El Va guarda íntima relación anatómica con el nervio espinal accesorio (NEA)

**Compartimento central**

Nivel VI y VII, ganglios prelaríngeos (delfianos), pretraqueales y paratraqueales desde el hueso hioides hasta el tronco innominado, y lateralmente hasta la arteria carótida. Los ganglios paratraqueales guardan íntima relación anatómica con el nervio recurrente

**Compartimento 4**

Ganglios linfáticos entre la vena braquiocéfálica y la bifurcación traqueal en el mediastino anterior y posterior

Modificado de: Larrad Jiménez A, Corpas Cobisa E, Sánchez Franco F. Tumores del epitelio folicular. Cáncer diferenciado del tiroides: clasificación, características clínicas y funcionales. Bases terapéuticas. En: Corpas E, ed. Endocrinología y Diabetes en Esquemas e Imágenes. www.ffis.es/Endocorpas. Versión (acceso) enero 2013.

**FIGURA 1.** Compartimentos linfáticos del cuello.

La disección central profiláctica puede cambiar la estadificación y planificación del tratamiento con radioyodo hasta en un 40% de pacientes con tumores T1-2, aunque no se haya demostrado ninguna mejora en los resultados a largo plazo. Hay que destacar que la información aportada respecto a la estadificación hay que tomarla con cautela, especialmente en pacientes con micrometástasis, pues puede sobrestadificar un importante número de pacientes sin haberse demostrado que estas aumenten el riesgo de recidiva.

Otras alternativas para la realización de linfadenectomías centrales profilácticas individualizadas, basadas en la detección del ganglio centinela o la utilización pronóstica de la presencia de la mutación BRAF V600E, no deben ser utilizadas en la rutina clínica diaria y deben quedar reservadas solo para los grupos de investigación.

### *Disección lateral profiláctica*

Con o sin evidencia de afectación central no está recomendada. Puede considerarse la disección profiláctica ipsilateral en casos de tumores del tercio superior, afectación del grupo VII, más de 5 ganglios centrales, multifocalidad demostrada y extensión extratiroidea. La disección profiláctica contralateral podría ser considerada en mayores de 55 años, tumores mayores de 4 cm con extensión extratiroidea y ganglios positivos mayores de 3 cm.

Aunque la afectación ganglionar tiene poca importancia en el pronóstico de los pacientes de bajo riesgo, sí puede tenerlo en ciertos grupos de pacientes. Las metástasis ganglionares cervicales pueden ser un factor de riesgo independiente de supervivencia en pacientes con CP y CF por encima de 45 años, y por debajo de esta edad si presentan más de 6 ganglios positivos. Pueden ser factor de riesgo de recidiva, especialmente en casos con metástasis clínicamente evidentes, cuando hay más de 5 ganglios positivos, ganglios afectados mayores de 0,6 mm, relación ganglios +/- mayor de 0,7 y extensión extranodal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
- Larrad Jiménez A, Corpas Cobisa E, Sánchez Franco F. Tumores del epitelio folicular. Cáncer diferenciado del tiroides: clasificación, características clínicas y funcionales. Bases terapéuticas. En: Corpas E, ed. *Endocrinología y Diabetes en Esquemas e Imágenes*. www.ffis.es/Endocorpas. Versión (acceso) enero 2013.
- Moreno Llorente P, Larrad Jiménez A. Estado actual del tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides. En: Gómez Sáez JM, ed. *Cáncer de Tiroides*. Elsevier; 2014. p. 95-110.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
- Sturgeon C, Yang A, Elaraj D. Surgical management of lymph node compartments in papillary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25: 17-40.

## ANEXO 1. Ejemplos de toma de decisión personalizada.

Escenario clínico	Intervención	Factores adicionales de riesgo
Microcarcinoma papilar con historia de irradiación	Tiroidectomía total o hemitiroidectomía	Tamaño > 0,5 cm; no incidental; PET +; con componente pobremente diferenciado; patrón desmoplásico o crecimiento infiltrativo
Carcinoma papilar > 1 ≤ 4 cm en pacientes < 45 años, sin evidencia de afectación linfática o metástasis, unifocales, sin extensión extratiroidea ni angioinvasión. Microcarcinoma de Hürthle	Tiroidectomía total o hemitiroidectomía	Tamaño > 2 cm; PET +; componente pobremente diferenciado; cáncer inducido por radiación
Microcarcinoma papilar multifocal afectando ambos lóbulos o mínima extensión extratiroidea	Disección central profiláctica o no	Componente pobremente diferenciado; patrón desmoplásico o crecimiento infiltrativo
Carcinoma papilar < 1 cm sin evidencia de afectación linfática pero en edad ≥ 45 años, multifocal, mínima extensión extratiroidea. Carcinoma de Hürthle	Disección central profiláctica o no	Componente pobremente diferenciado o angioinvasión. Tamaño > 5 cm; edad > 80 años; sexo masculino
MicroCPT con mínima extensión extratiroidea o metástasis linfáticas extirpadas	<sup>131</sup> I o no	Tipos histológicos agresivos; más de 5 ganglios linfáticos metastásicos mayores de 6 mm; relación ganglios +/- > 0,7; crecimiento extranodal
Tumores > 1 ≤ 4 cm sin metástasis a distancia, extensión extratiroidea mínima, resección R0/1, metástasis linfáticas resecaadas	<sup>131</sup> I o no	Tumor > 2 cm; tipos histológicos agresivos; histología invasiva; más de 5 ganglios linfáticos metastásicos mayores de 6 mm; relación ganglios +/- > 0,7; crecimiento extranodal

Tomado de: Perros P, et al. *Guidelines for the management of thyroid cancer. Tercera edición. Clin Endocrinol 2014; 81 Suppl 1.*

**ANEXO 2.** Resumen de las indicaciones quirúrgicas.**Actuación sobre el tiroides****Carcinoma papilar****1. Tiroidectomía total (TT)/casi total (TcT)**

- Tumores mayores de 4 cm
- Multifocal o bilateral
- Extensión extratiroidea (pT3-pT4a)
- Afectación ganglionar (N1 clínico o con imagen)
- Metástasis a distancia (M1)
- Cualquier tamaño con variantes histológicas agresivas
- Antecedentes de irradiación
- CP familiar
- Niños y jóvenes, embarazo, E. de Graves
- Tumores del conducto tireogloso y del istmo (excepto tumores intraquísticos)

**2. Hemitiroidectomía (HT)**

- Edad menor de 45 años
- Tumores > 1 - ≤ 4 cm
- Unifocal y unilateral
- Sin extensión extratiroidea
- Sin invasión vascular
- Sin sospecha de afectación ganglionar (cN0)
- Sin metástasis
- Variante folicular encapsulada no invasiva
- Sin atipias ni necrosis
- Formas clásicas no agresivas

**3. Microcarcinomas**

- HT si cN0, sin extensión extratiroidea y sin indicación de TT
- TT o TcT:
  - Tumor no incidental PET +
  - Multifocal o bilateral
  - Tamaño entre 6 y 10 mm
  - Extensión extratiroidea
  - Historia de irradiación
  - Formas familiares
  - Componente pobremente diferenciado, con fibrosis desmoplásica y/o crecimiento infiltrativo
  - Metástasis ganglionares detectadas preoperatoriamente

## ANEXO 2. (Continuación) Resumen de las indicaciones quirúrgicas.

### Carcinoma folicular

1. Hemitiroidectomía (HT) en tumores > 1 - ≤ 4 cm sin factores de riesgo:
  - Edad menor de 45 años
  - Sin invasión extensa
  - Sin angioinvasión
  - Sin metástasis ganglionares o a distancia
2. Tiroidectomía total (TT)/casi total (TcT) en T > 4 cm con factores de riesgo
3. Carcinoma de células de Hürthle:
  - Tiroidectomía total (TT)/casi total(TcT) en tumores mayores de 1 cm
  - Hemitiroidectomía (HT) o TT/TcT en tumores menores de 1 cm (decisión personalizada)

### Linfadenectomías

#### Terapéuticas

Están indicadas en todos los casos con afectación ganglionar demostrada

#### Centrales profilácticas

No están indicadas en:

- Tumores cN0
- Formas histológicas clásicas
- Tumores T1-2 no invasivos
- Edad menor de 45 años
- Tumores unifocales
- No extensión extratiroidea

Pueden considerarse en casos con factores de riesgo de recidiva o metastatización:

- Tumores T3-4
- Multifocalidad
- Afectación ganglionar lateral
- Variantes histológicas agresivas
- Pacientes jóvenes o viejos
- Extensión extratiroidea
- Tumores del conducto tireogloso (disección bilateral)
- Toma de decisiones pronósticas y terapéuticas basadas en estadificación

**ANEXO 2.** (Continuación) Resumen de las indicaciones quirúrgicas.**Laterales profilácticas**

No están recomendadas aun con evidencia de afectación central

La ipsilateral podría estar indicada en:

- Tumores del tercio superior del tiroides
- Afectación del grupo VII
- Más de 5 ganglios centrales afectados
- Multifocalidad demostrada
- Extensión extratiroidea

La contralateral podría estar indicada en:

- Mayores de 55 años
- Tumores de mayor tamaño con extensión extratiroidea
- Ganglios positivos mayores de 3 cm



---

# EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

J.M. Cameselle-Teijeiro

---

## INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen las recomendaciones para la evaluación anatomopatológica de los tumores de la glándula tiroides de acuerdo con las directrices más ampliamente aceptadas<sup>(1-5)</sup>. Se hace referencia a los tipos tumorales de la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(5)</sup>, incluyendo las nuevas categorías de tumores encapsulados con patrón de folicular y potencial maligno incierto, que contribuirán a minimizar la variabilidad inter-observador en el diagnóstico histopatológico (Anexo 1). El informe anatomopatológico incluye muchos datos sobre el estadio y/o el pronóstico y es fundamental para el manejo clínico del paciente<sup>(1,3,4)</sup>. El patólogo tiene que ser parte importante del equipo multidisciplinar local dedicado al cáncer tiroideo, pero debe tener experiencia o contar con el apoyo de expertos en patología tiroidea<sup>(1)</sup>. Algunas recomendaciones de este capítulo deberán adaptarse a cada institución y es previsible que ciertos datos ahora opcionales (p. ej., moleculares) resulten imprescindibles en corto plazo.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Datos macroscópicos

El examen macroscópico de la pieza quirúrgica es muy informativo y permite seleccionar el tejido para el estudio microscópico<sup>(2,3,5)</sup>. Es importante controlar el tiempo de isquemia fría de la pieza, que debería ser inferior a una hora y también el tiempo de fijación en formol que debería estar entre 6 y 48 horas, para permitir estudios inmunohistoquímicos

y moleculares consistentes. Hay que fotografiar la pieza antes de su manipulación y registrar la presencia y localización de tejido paratiroideo y/o ganglios linfáticos. Debe pintarse con tinta la superficie externa de la pieza.

La evaluación macroscópica es un proceso sistematizado que recogerá información sobre: a) tipo de cirugía y estado de la pieza quirúrgica (p. ej., en fresco, en formaldehído y/o seccionada, etc.); b) tamaño (3 dimensiones en mm) y peso (en g) de la muestra; c) integridad de la pieza y presencia de tejidos extratiroideos (p. ej., rotura de la cápsula, glándula paratiroides, músculo); d) características tumorales: número, localización, tamaño (3 dimensiones en mm), forma, consistencia, color, encapsulación, cambios secundarios (fibrosis, quistes, calcificación, hemorragia), relación con la cápsula tiroidea y los márgenes de resección quirúrgica. Hay que especificar si el crecimiento (borde) del tumor es infiltrante, expansivo, bien delimitado y/o si hay una cápsula. Los tumores múltiples se describirán individualmente; e) características del tejido no tumoral; f) presencia de tejido no tiroideo; y g) número de ganglios linfáticos examinados y afectados, localización, diámetro del ganglio de mayor tamaño y la presencia de extensión tumoral fuera de la cápsula ganglionar.

Tras una hemisección coronal de la pieza quirúrgica y fotos macroscópicas adicionales, se obtendrán muestras de tejido fresco para microscopía electrónica (en glutaraldehído) y el banco de tejidos (normal y tumor). Con la pieza fijada en formaldehído, se realizarán secciones de 2-3 mm de espesor que se introducirán en los casetes para hacer los bloques de parafina del estudio microscópico. Hay un consenso sobre el número de bloques para el estudio histopatológico fiable de las lesiones tiroideas, con ciertas variaciones en función de los recursos, la práctica privada y/o el interés académico (Tabla 1). En nódulos encapsulados o bien delimitados es imprescindible el estudio microscópico de la interfase entre el tumor y el tejido normal, para detectar invasión capsular o vascular y poder distinguir entre adenoma y carcinoma<sup>(5)</sup>. Deben incluirse numerosas secciones perpendiculares a la

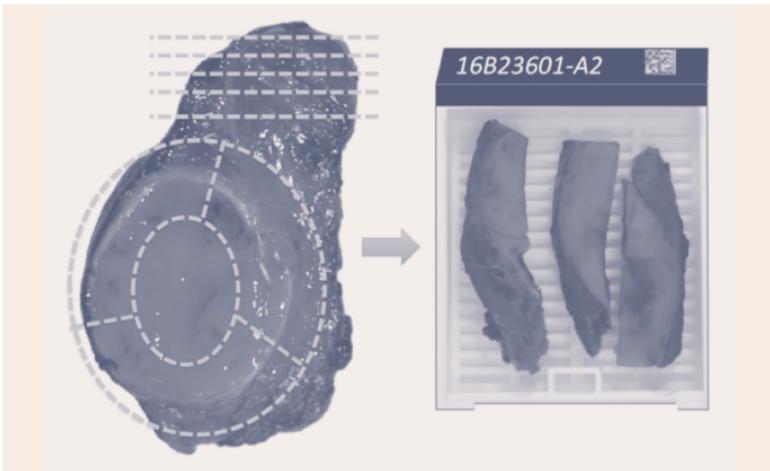
**TABLA 1.** Número de bloques recomendados para inclusión según la SEAP\*.

Bocio multinodular	<p><i>Deseable:</i> 1 casete por cada 5 g de peso de la pieza, principalmente de áreas nodulares, con un máximo de 10 casetes por lóbulo y 2 de istmo (22 bloques de parafina en total)</p> <p><i>Mínimo:</i> 1 casete por cada nódulo hasta 5 nódulos (5 bloques en total)</p>
Bocio difuso	<p><i>Deseable:</i> 1 casete por cada 5 g de peso de la pieza, principalmente de áreas heterogéneas, con un máximo de 10 casetes por lóbulo y 2 de istmo (22 bloques en total)</p> <p><i>Mínimo:</i> 3 casetes por cada lóbulo y 1 de istmo (7 bloques en total)</p>
Lesión sospechosa infiltrante o no encapsulada	<p>Si es <math>\leq 2</math> cm, hacer inclusión completa</p> <p>Si es <math>&gt; 2</math> cm, 1 casete por cm de diámetro del tumor, principalmente de la interfase tumor-parénquima, las áreas heterogéneas y las zonas próximas a la cápsula tiroidea y/o margen quirúrgico</p>
Lesión única encapsulada	<p>Si es <math>\leq 2</math> cm, hacer inclusión completa.</p> <p>Si es <math>&gt; 2</math> cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Deseable:</i> la cápsula entera con un mínimo de 0,5 cm de espesor para incluir la lesión, cápsula y el parénquima tiroideo adyacente</li> <li>• <i>Mínimo:</i> 10 casetes de cápsula, principalmente de las zonas engrosadas, calcificadas, y/o posible invasión</li> </ul>
Tiroides normal (sin lesión macroscópica ni historia de enfermedad oculta), p. ej., incidental den laringectomía	1 casete por cm de longitud del lóbulo

**TABLA 1.** (Continuación) Número de bloques recomendados para inclusión según la SEAP\*.

Tiroides sin lesión macroscópica pero con datos enfermedad oculta (p. ej., con metástasis ganglionar)	<i>Deseable:</i> incluir hasta que aparezca la lesión o inclusión total <i>Mínimo:</i> 30 casetes
Tiroidectomía profiláctica en casos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2	<i>Deseable:</i> inclusión total de la glándula <i>Mínimo:</i> incluir los dos tercios superiores de cada lóbulo

\*Referencia 3. El número deseable de bloques para el estudio histopatológico fiable de las lesiones tiroideas podría ajustarse a un mínimo en función de los recursos, la práctica privada y/o el interés académico.



**FIGURA 1.** La selección de secciones del tumor incluyendo la cápsula tumoral con al menos 2-3 mm de tejido tumoral y del parénquima tiroideo adyacente, facilita la inclusión de más de una muestra en cada casete y permite una evaluación minuciosa con menor número de bloques.

cápsula tumoral (como gajos de naranja)<sup>(3)</sup>. Puede reducirse el número de bloques incluyendo en cada casete 2 o 3 secciones de cápsula tumoral con una pequeña porción de tejido tumoral subyacente y del tejido tiroideo adyacente (Fig. 1).

Dado que con un mínimo de 10 bloques se detectarían el 97% de los carcinomas, se recomienda incluir un mínimo de 10 secciones, con particular atención a las áreas más gruesas de la cápsula tumoral y/o con sospecha macroscópica de invasión. Por ello, la enucleación de nódulos tiroideos no es una práctica quirúrgica estándar. Por idénticas razones, la biopsia intraoperatoria con secciones congeladas no debe ser utilizada para diferenciar entre adenoma y carcinoma<sup>(1,3)</sup>. No obstante, puede indicarse la biopsia intraoperatoria en casos con diagnóstico citológico indeterminado o sospechoso de carcinoma papilar, para el estudio de lesiones inesperadas, para diferenciar entre adenopatías, paratiroides o timo ectópico, así como para evaluar los márgenes de resección<sup>(1,3)</sup>.

### Datos microscópicos

La evaluación macroscópica del tumor junto con los datos obtenidos por el estudio histológico permiten determinar el estadio TNM según la *International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)* (Anexo 2). Es de especial importancia para estratificar el riesgo, determinar la presencia de invasión vascular y el número de vasos invadidos, el número de ganglios examinados y afectados por el tumor, el tamaño del ganglio metastásico mayor y la presencia o ausencia de extensión tumoral extraganglionar.<sup>4</sup> El diagnóstico microscópico seguirá los criterios de la clasificación internacional de tumores tiroideos la OMS<sup>(5)</sup>. Aunque el grado tumoral suele estar implícito en el tipo histológico, informar sobre el índice de proliferación (mitosis y/o Ki-67) y la necrosis tumoral podría ser de interés<sup>(2,4,5)</sup>. Se recomienda que el informe anatomopatológico incluya datos tumorales menos relevantes como presencia de células claras, metaplasia escamosa y/o mucinosa, cuerpos de psammoma u otras calcificaciones, fibrosis y amiloide, para facilitar la correlación con los datos ecográficos y citológicos<sup>(3)</sup>. La *American Thyroid Association (ATA)*<sup>(4)</sup> hace una fuerte recomendación para que se especifiquen las variantes histopatológicas de carcinoma tiroideo de pronóstico desfavorable: carcinoma papilar (CP)

de células altas, CP de células columnares, CP de células en clavo (*hobnail variant*), carcinoma folicular (CF) ampliamente invasivo y carcinoma pobremente diferenciado. Con el mismo nivel de evidencia hace también una fuerte recomendación para que se especifiquen las variantes de curso clínico más favorables, como la variante folicular encapsulada de CP sin invasión y el CF mínimamente invasivo. La OMS<sup>(5)</sup> destaca el excelente pronóstico del CF mínimamente invasivo (solo con invasión capsular), en contraste con la mayor agresividad del CF encapsulado angioinvasivo y el CF ampliamente invasivo. En un enfoque pragmático, la nueva clasificación de la OMS ha propuesto denominar tumor folicular de potencial maligno incierto a los nódulos tiroideos encapsulados con patrón folicular y dudosa invasión vascular y/o capsular; si además coexisten dudas sobre si los núcleos son de CP se recomienda la terminología de tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto<sup>(5)</sup>. También recomienda el diagnóstico de neoplasia tiroidea folicular no invasiva con rasgos nucleares de tipo papilar (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features-NIFTP*) para designar aquellos casos de CP encapsulado con patrón folicular sin evidencia de invasión<sup>(5)</sup>. Esta nueva clasificación internacional sugiere considerar los tumores de células Hürthle (adenoma y carcinoma) como categorías independientes y no subtipos del adenoma y carcinoma folicular convencional, respectivamente<sup>(5)</sup>. Según la ATA<sup>(4)</sup> y la OMS<sup>(5)</sup>, para el diagnóstico de carcinoma pobremente diferenciado debe utilizarse el algoritmo propuesto en el consenso de Turín, lo que facilitará el diagnóstico diferencial con el CP sólido y el CF ampliamente invasivo. Es importante informar de la presencia de  $\geq 10\%$  de áreas pobremente diferenciadas por su relación con el pronóstico<sup>(3,5)</sup>. Dicho algoritmo diagnóstico es aplicable también a los tumores malignos de células de Hürthle<sup>(3)</sup>. Existen raros carcinomas tiroideos de célula pequeña que podrían estar relacionados con el grupo de tumores de la familia Ewing/PNET y han sido referidos como CEFTE (*carcinoma of the thyroid with Ewing family tumor elements*)<sup>(3,5)</sup>. La ATA hace también una recomendación para que

se identifiquen variantes histopatológicas asociadas a síndromes familiares como la variante cribiforme-morular de CP que suele asociarse a poliposis adenomatosa familiar y a los casos de CF o CP asociados al síndrome tumor hamartoma PTEN.

### Datos inmunohistoquímicos

La clasificación de los tumores foliculares continúa siendo básicamente histomorfológica y la tinción inmunohistoquímica con anticuerpos para tiroglobulina, calcitonina y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) suele ser suficiente para confirmar la estirpe de la mayoría de los tumores tiroideos<sup>(2,3,5)</sup>. Aunque algunos marcadores inmunohistoquímicos (p. ej., HBME-1, galectina-3, CITED1, CK19 o TPO) pueden ayudar, ningún anticuerpo aislado es suficientemente fiable para un diagnóstico de malignidad<sup>(2,3)</sup>. La positividad para p53 es muy rara en los carcinomas diferenciados, pero podría ayudar a identificar los casos con mayor agresividad<sup>(6)</sup>. Se recomienda que el diagnóstico histológico de carcinoma medular se confirme con la inmunotinción para calcitonina<sup>(2,3,5)</sup>. El anticuerpo para el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene related peptide-CGRP*) puede ayudar en casos de carcinoma medular negativo para calcitonina. Para detectar hiperplasia de células C, es mejor estudiar las áreas distantes al tumor y utilizar la tinción para calcitonina<sup>(3,5)</sup>. Dada la distribución variable de las células C en sujetos normales, para el diagnóstico de hiperplasia fisiológica de células C se requieren  $\geq 50$  células C por 1 campo microscópico de 100 aumentos<sup>(5)</sup>. El estudio inmunohistoquímico para la detección de la mutación *BRAF V600E* en el CP es una alternativa a las técnicas moleculares<sup>(3)</sup>. El diagnóstico de la variante cribiforme-morular de CP, tanto en su forma esporádica como asociada a poliposis adenomatosa familiar, debe ser confirmado por la positividad nuclear para catenina- $\beta$ <sup>(3-5)</sup>. La negatividad inmunohistoquímica para la proteína PTEN en 2 o más nódulos tiroideos es altamente indicativa de síndrome tumor hamartoma-PTEN (síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba)<sup>(3,5)</sup>.

## Datos moleculares

La mutación somática del gen *BRAF* V600E es la más frecuente en el CP, se asocia con algunos subtipos agresivos y su valor pronóstico es controvertido<sup>(3,5,6)</sup>. No obstante, esta determinación puede ser predictiva de respuesta terapéutica en carcinomas tiroideos agresivos refractarios al tratamiento con yodo radiactivo. Las mutaciones somáticas en la región promotora del gen *TERT* tienen un valor pronóstico independiente, podrían ayudar a identificar a los carcinomas tiroideos diferenciados más agresivos y refractarios al yodo radiactivo<sup>(3,5,6)</sup>. Los datos actuales indican que la asociación entre la mutación *BRAF* V600E y las mutaciones del promotor de *TERT* actúa de forma sinérgica elevando el riesgo de mortalidad en el CP<sup>(5,6)</sup>. Los reordenamientos *RET/PTC* en el CP y en algunos carcinomas de células de Hürthle con patrón de crecimiento sólido, así como la mutación somática del gen *RET* en el carcinoma medular avanzado serían indicadores de respuesta al tratamiento con inhibidores de *RET*<sup>(3)</sup>. Incluso en ausencia de historia familiar, es esencial el estudio de *RET* en línea germinal para averiguar si un carcinoma medular es de tipo familiar, lo cual es más probable si hay hiperplasia de células C<sup>(3,5)</sup>. Ante el diagnóstico de la variante cribiforme-morular de CP, especialmente en los casos multifocales, debería realizarse el estudio del gen *APC* en línea germinal para excluir una poliposis adenomatosa familiar<sup>(3,5)</sup>. En el contexto morfológico apropiado, la negatividad inmunohistoquímica para la proteína PTEN en más de uno de los nódulos hace necesario el estudio mutacional del gen *PTEN* en línea germinal para excluir un síndrome tumor hamartoma PTEN<sup>(3,5)</sup>.

## Informe final

En contraste con el informe anatomopatológico tradicional de tipo narrativo en el que es frecuente la omisión de algunos datos esenciales, el formato sinóptico es más consistente, completo, rápido, reduce errores y facilita la comunicación e investigación. Es recomendable usar un formato sinóptico mediante sistemas computarizados con menús desplegados que tienen listas de validación predeterminadas<sup>(3)</sup>. En cualquier caso, al

realizar un informe el patólogo debería considerar todos los parámetros referidos en la lista de verificación del anexo 3<sup>(3,5)</sup>.

## COMENTARIOS

Desde el punto de vista práctico no existen discrepancias anatomopatológicas entre las guías de la Asociación Británica de Tiroides y la ATA. En cada uno de los apartados previos se especifica la referencia de cada indicación.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado parcialmente a través del proyecto PI15/01501-FEDER del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-122.
2. Rosai J, DeLellis RA, Carcangiu ML, Frable WJ, Tallini G. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. *AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4. Fascicle 21*. Silver Spring, Maryland; 2014.
3. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Abdulkader I, Matías-Guiu X, Sobrinho-Simões M. Patología de la glándula tiroides. Propuesta para el manejo de las muestras y la elaboración del informe diagnóstico estandarizado. En: Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 4ª edición. Madrid: Sociedad Española de Anatomía Patológica; 2015. p. 281-92.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC: Lyon; 2017 [En prensa].
6. Tavares C, Melo M, Cameselle-Teijeiro JM, Soares P, Sobrinho-Simões M. Endocrine Tumours: Genetic predictors of thyroid cancer outcome. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174: R117-26.

**ANEXO 1.** Clasificación de los tumores tiroideos de la OMS.**Adenoma folicular****Neoplasia (tumor) trabecular hialinizante****Otros tumores tiroideos encapsulados con patrón folicular**

- Tumor folicular de potencial maligno incierto
- Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto
- Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con núcleos de tipo papilar (NIFTP\*)

**Carcinoma papilar**

- Variantes: microcarcinoma papilar, v. encapsulada, v. folicular, v. macrofolicular, v. difusa/multinodular, v. esclerosante difusa, v. de células altas, v. de células columnares, v. cribiforme-morular, v. de células en clavo (*hobnail*), v. con estroma de tipo fascitis, v. oncocítica, v. de células fusiformes, v. de células claras y v. de tipo Warthin.

**Carcinoma folicular**

- Carcinoma folicular mínimamente invasivo (solo invasión capsular)
- Carcinoma folicular encapsulado angioinvasivo
- Carcinoma folicular ampliamente invasivo

**Tumores de células de Hürthle**

- Adenoma de células de Hürthle
- Carcinoma de células de Hürthle

**Carcinoma pobremente diferenciado****Carcinoma anaplásico (indiferenciado)****Carcinoma escamoso****Carcinoma medular****Carcinoma mixto de células foliculares y medular****Carcinoma mucoepidermoide****Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia****Carcinoma mucinoso****Timoma ectópico****Tumor epitelial fusiforme con diferenciación de tipo timo (SETTLE)\*\*****Carcinoma con diferenciación de tipo timo (ITET/CASTLE)\*\*\***

.../...

**ANEXO 1. (Continuación)** Clasificación de los tumores tiroideos de la OMS.**Tumores estromales y mesenquimales**

- Paraganglioma
- Tumores de vaina de nervio periférico (incluyendo el schwannoma)
- Tumores vasculares benignos
- Angiosarcoma
- Tumores de músculo liso (incluyendo leiomioma y leiomiosarcoma)
- Tumor fibroso solitario

**Tumores hematológicos**

- Histiocitosis de células de Langerhans
- Enfermedad de Rosai-Dorfman
- Tumor de células foliculares dendríticas
- Linfoma primario de tiroides

**Tumores de células germinales****Tumores secundarios**

*\*NIFTP: noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. \*\*SETTLE: spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation; previamente referido como spindle cell tumour with thymus-like differentiation. \*\*\*ITET/CASTLE: intrathyroid epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation.*

**ANEXO 2.** Sistema de clasificación TNM de la UICC/AJCC para el carcinoma tiroideo diferenciado (7ª edición).

T	Tumor primario
T1	Tumor $\leq$ 2 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides
T1a	Tumor $\leq$ 1 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides
T1b	Tumor $>$ 1 cm pero $\leq$ 2 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides
T2	Tumor $>$ 2 cm pero $\leq$ 4 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides
T3	Tumor $>$ 4 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (p. ej., extensión a músculo esternotiroideo o a tejidos blandos peritiroideos detectada al microscopio)
T4a*	Tumor de cualquier tamaño con extensión amplia (más allá de la cápsula tiroidea e invade los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente laríngeo)
T4b*	Tumor que invade la fascia prevertebral o engloba la arteria carótida o vasos mediastínicos
N	Ganglios linfáticos regionales
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en el nivel VI (ganglio/s linfático/s pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo/Delfiano)
N1b	Metástasis a ganglios linfáticos cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV, o V) o a ganglios retrofaríngeos o del mediastino superior (nivel VII)
M	Metástasis a distancia
Mx	Las metástasis a distancia no pueden evaluarse
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

**ANEXO 2.** (Continuación) Sistema de clasificación TNM de la UICC/AJCC para el carcinoma tiroideo diferenciado (7ª edición).

Paciente con < 45 años al diagnóstico			
I	Cualquier T	Cualquier N	M0
II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Paciente de ≥ 45 años al diagnóstico			
I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
IVb	T4b	Cualquier N	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

\*Todos los carcinomas indiferenciados (CI) se consideran T4 (T4a: CI intratiroideo; T4b: CI con extensión extratiroidea macroscópica).

### ANEXO 3. Lista de verificación (formato sinóptico) del informe anatomopatológico para tumores tiroideos.

Nº INFORME: \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_  
 Sexo: H  M  Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Historia clínica \_\_\_\_\_  
 Médico/Servicio) \_\_\_\_\_ Fecha de recepción \_\_/\_\_/\_\_  
 Datos clínicos \_\_\_\_\_  
 PAAF (Bethesda) \_\_\_\_\_ BAG \_\_\_\_\_

#### MUESTRA:

Fresca , Fijada , Intacta , Seccionada  \_\_\_\_\_  
 Tiempo de isquemia fría \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ g. Dimensiones: LD\_x\_x\_mm,  
 LI\_x\_x\_mm Istmo\_x\_x\_mm, LP\_x\_x\_mm \_\_\_\_\_  
 Tiroidectomía total , Tiroidectomía casi total\*   
 Hemitiroidectomía derecha , Hemitiroidectomía izquierda   
 Istnectomía , Biopsia de tiroides  \_\_\_\_\_  
 Biopsia/resección de metástasis , localización \_\_\_\_\_  
 Muestras adicionales (p. ej., disección ganglionar)   
 Especificar \_\_\_\_\_

#### LOCALIZACIÓN DEL TUMOR:

LD , LI , Istmo , Otra\*\*   
 Especificar \_\_\_\_\_  
 Nº de tumores \_\_\_\_\_. Único , Múltiple (m) , Bilateral (m)   
 Tipos histológicos diferentes   
 Especificar \_\_\_\_\_  
 Tamaño del tumor \_\_\_\_\_ mm (el mayor si son múltiples)

#### TIPO DE TUMOR:

Adenoma folicular   
 Adenoma de células de Hürthle   
 Tumor trabecular hialinizante   
 Carcinoma papilar , clásico   
 Variantes: microcarcinoma papilar\*\*\* , encapsulado , folicular ,  
 macrofolicular , difusa-multinodular , esclerosante difusa ,  
 de células altas , de células columnares , cribiforme-morular ,  
 de células en clavo (*hobnail*) , con estroma de tipo fascitis ,  
 oncocítica , de células fusiformes , de células claras , de tipo Warthin.  
 Invasión: amplia , dudosa , solo invasión cápsular ,  
 invasión vascular , nº de vasos  \_\_\_\_\_  
 Tumor único , múltiple (m) , bilateral (m) ,  
 diámetro del mayor \_\_\_\_\_ mm y localización \_\_\_\_\_  
 Angioinvasión , fibrosis desmoplásica , c. de psammoma ,  
 otras calcificaciones   
 Otros datos (p. ej. células claras) \_\_\_\_\_  
 Con un componente minoritario pobremente diferenciado ( $\geq 10\%$  pero  
 $< 50\%$ )   
 Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con núcleos de tipo papilar  
 (NIFTP)

.../...

### ANEXO 3. (Continuación) Lista de verificación (formato sinóptico) del informe anatomopatológico para tumores tiroideos.

**Tumor folicular de potencial maligno incierto** , dudosa invasión capsular , dudosa angioinvasión

**Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto** , dudosa invasión capsular , dudosa invasión vascular

**Carcinoma folicular**

Carcinoma folicular mínimamente invasivo (sólo invasión capsular)

Carcinoma folicular encapsulado angioinvasivo , nº de vasos  \_\_\_\_\_

Carcinoma folicular ampliamente invasivo

Otros datos (p. ej., células claras) \_\_\_\_\_  
 Con un componente pobremente diferenciado (no anaplásico) ( $\geq 10\%$  pero  $< 50\%$ )

**Carcinoma de células de Hürthle**

sólo invasión capsular , encapsulado angioinvasivo , nº de vasos , \_\_\_\_\_, ampliamente invasivo

Con un componente pobremente diferenciado (no anaplásico) ( $\geq 10\%$  pero  $< 50\%$ )

**Carcinoma pobremente diferenciado** (más del 50% del tumor es pobremente diferenciado)

Patrón sólido , trabecular , insular , mitosis x10CAA \_\_\_\_, necrosis , células de Hürthle

Hay componente diferenciado

Especificar \_\_\_\_\_

**Carcinoma indiferenciado** (anaplásico)

Hay componente diferenciado

Especificar \_\_\_\_\_

**Carcinoma medular**

Invasión vascular , nº de vasos  \_\_\_\_, Hiperplasia de células C

Amiloide , calcificaciones

**Otra neoplasia maligna:** \_\_\_\_\_

Invasión capsular , invasión vascular , nº de vasos  \_\_\_\_\_, invasión vascular dudosa

**Extensión:**

Confinado en la glándula tiroides (intratiroideo) , extensión extratiroidea mínima (microscópica) fuera de la cápsula tiroidea, pero sólo en tejidos blandos peritiroideos y esternotiroideo (pT3)

Extensión tumoral más allá de la cápsula tiroidea en tejidos blandos subcutáneos, laringe, esófago o nervio recurrente laríngeo; o un carcinoma anaplásico que no se extiende más allá de la cápsula tiroidea (pT4a)

Extensión tumoral más allá de la cápsula tiroidea en la fascia prevertebral, vasos mediastínicos o englobando la arteria carótida, o un carcinoma anaplásico que se extiende más allá de la cápsula tiroidea (pT4b)

**Márgenes de resección:**

Libre de tumor (R0) , distancia mínima \_\_\_\_\_ mm.

Tumor microscópico en el margen (R1)

Tumor macroscópico en el margen (R2)

(especificar localización \_\_\_\_\_)

.../...

**ANEXO 3.** (Continuación) Lista de verificación (formato sinóptico) del informe anatomopatológico para tumores tiroideos.

**Ganglios linfáticos:**

Número total de ganglios linfáticos identificados \_\_\_\_\_

Localización (derecha, izquierda, centro) \_\_\_\_\_

Ganglios linfáticos del nivel IV , n° total \_\_\_\_\_, n° positivos \_\_\_\_ (pN1a)

Otros ganglios linfáticos (localización \_\_\_\_\_)

N° total \_\_\_\_\_ n° positivos \_\_\_\_\_ (pN1b)

Diámetro del ganglio metastásico mayor \_\_\_\_\_ mm

Extensión tumoral extraganglionar

**Metástasis a distancia:**

Confirmación anatomopatológica (pM1)

Especificar localización \_\_\_\_\_

**PATOLOGÍA SIGNIFICATIVA ADICIONAL:**

Ninguna , Adenoma , n°, localización y tamaño \_\_\_\_\_

Hiperplasia nodular , Tiroiditis linfocítica , Tiroiditis de Hashimoto ,

Otra , especificar \_\_\_\_\_

**GLÁNDULAS PARATIROIDES:**

No , Sí , especificar n° y localización \_\_\_\_\_

Normal , anormal

Especificar \_\_\_\_\_

**DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS:**

Tiroglobulina , calcitonina , TTF-1 , p53 , Ki-67  \_\_\_\_ %

Otros \_\_\_\_\_

**DATOS MOLECULARES:**

BRAF , TERT , RET/PTC , RET ,

Otros, especificar \_\_\_\_\_

Estadio: pT \_\_\_\_ pN \_\_\_\_ pM \_\_\_\_ R \_\_\_\_

SNOMED \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

*\*Indicar si el tejido tiroideo es ectópico (mediastino, lingual, quiste tirogloso, teratoma). \*\*En la tiroidectomía subtotal indicar qué lóbulo se extirpó de forma completa y cuál se extirpó parcialmente. \*\*\*En el microcarcinoma papilar múltiple especificar si es bilateral, el subtipo histológico de los tumores si hay más de uno y el diámetro del mayor.*

---

# INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO: ABLACIÓN DE REMANENTES Y TRATAMIENTO INICIAL

J.A. Vallejo Casas, L.M. Mena Bares, M.Á. Gálvez Moreno

---

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del manejo del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es asegurar el tratamiento más efectivo y menos invasivo. Clásicamente, tras la intervención quirúrgica, la administración de radioyodo era habitual y casi obligatoria, en función de los hallazgos del rastreo preterapia. En los últimos años la aparición de nuevas guías y consensos<sup>(1-3)</sup>, y ensayos clínicos<sup>(4,5)</sup>, han modificado el procedimiento, seleccionando aquellos pacientes que realmente se benefician del mismo. Sin duda las guías clínicas representan el método que permite desarrollar la “mejor práctica”, pero no debemos olvidar que dichos documentos se elaboran en centros de excelencia.

El  $^{131}\text{I}$  es un isótopo radioactivo, producido en reactores nucleares mediante la irradiación de neutrones de dióxido de telurio y en el proceso de fisión del uranio.

Tiene un semiperiodo físico de 8,02 días y se desintegra mediante emisión  $\beta^-$  (emisión de electrones) de una energía media de 191 keV (máxima de 606 keV) y emisión  $\gamma$  de diferentes energías (entre 364 y 637 keV). La emisión  $\gamma$  se utiliza para la obtención de imagen y es la responsable de las medidas de radioprotección.

El  $^{131}\text{I}$  seguirá las mismas vías fisiológicas y metabólicas que el yodo no radioactivo, siendo incorporado a la célula tiroidea mediante el simportador Na/I. Este simportador es

un elemento clave en el proceso debiendo expresarse en la superficie de la membrana de la célula folicular tiroidea para la incorporación del yodo.

Una vez administrado, generalmente por vía oral (solución líquida o cápsulas), se absorbe por el tracto gastrointestinal pasando a la circulación sanguínea. De aquí difunde con rapidez al fluido extracelular, desde donde es aclarado hacia la célula tiroidea con un índice aproximado de 17 ml/min. Además de la célula folicular tiroidea, otros órganos involucrados en el aclaramiento son los riñones, las glándulas salivales, la mucosa gástrica, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias.

La persistencia del  $^{131}\text{I}$  en el organismo dependerá tanto de sus características físicas (semiperiodo físico,  $T_{1/2}$ ) como de la eliminación, básicamente por vía renal. Otras vías accesorias de eliminación son la saliva, la secreción gástrica y en menor medida vía sudoración.

El órgano diana será la célula tiroidea y la dosis absorbida va a depender de la capacidad de captación de yodo (en relación a la situación de estimulación del receptor de TSH, de la expresión del simportador y del estado de los depósitos de yodo), de la masa de tejido residual tras la intervención y de la situación global del paciente, en cuanto a su capacidad para eliminar (vía urinaria fundamentalmente). Otros órganos que hay que considerar, porque también van a concentrar el yodo, son las glándulas salivales y el estómago. Como la vía fundamental de excreción es la urinaria, hay que tener presente la dosimetría que puede recibir la vejiga.

La incorporación del  $^{131}\text{I}$  a las células del epitelio tiroideo va a producir en las mismas una lesión inducida por la radiación y finalmente la muerte celular, como suma de los procesos de generación de radicales libres y las lesiones del ADN. Es importante considerar que el tejido tiroideo normal expresa mayor avidéz por el radioyodo que las células neoplásicas.

Por lo tanto, podemos considerar el radioyodo como un agente teragnóstico, ya que nos permite identificar una diana molecular sobre la que se va a actuar con una modalidad terapéutica específica, que en este caso es el propio agente diagnóstico.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Objetivos del tratamiento inicial

La ablación postquirúrgica de los remanentes tiroideos con radioyodo en el CDT tiene como objetivo la eliminación de cualquier resto de tejido tiroideo, facilitando la detección precoz de recurrencias (mediante la determinación de tiroglobulina y/o rastreo corporal con  $^{131}\text{I}$ ), así como estadificar correctamente al paciente tras el rastreo posterapia. Además, la ablación puede representar una terapia adyuvante, al eliminar focos microscópicos de tejido neoplásico en el remanente<sup>(1-3)</sup>.

Mientras que el concepto de ablación se relaciona con el seguimiento de pacientes en función de su riesgo específico, el concepto de terapia adyuvante debe considerarse como una herramienta para la reducción de recurrencia y de las tasas de mortalidad específica<sup>(1-3)</sup>.

### Indicaciones del tratamiento

La estratificación de riesgo es la piedra angular para las decisiones en el manejo de los pacientes con CDT. Aunque en sentido estricto las decisiones se toman en base al riesgo de recurrencia y de mortalidad específica, valorando el riesgo-beneficio de la terapia, la realidad es que otros muchos factores condicionan la elección, por lo que se recomienda que la evaluación de todos los parámetros se realice de manera individualizada y en el contexto clínico concreto<sup>(1)</sup>.

Habrá que considerar:

- La situación postquirúrgica (presencia o ausencia de enfermedad persistente).
- Los niveles postquirúrgicos de tiroglobulina (nos indicarán la posibilidad de enfermedad persistente, grandes remanentes y serán predictores pronósticos). No está definido el umbral para la opción de tratar o no tratar.
- El valor del rastreo preterapéutico es limitado. Se realizará cuando no se pueda establecer la extensión de la enfermedad tras la cirugía y de este dato pueda depender la elección del tratamiento.

### Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la administración del radioyodo pueden ser absolutas, como el embarazo y la lactancia (deberá ser interrumpida al menos 8 semanas previas al procedimiento); y relativas: depresión de médula ósea, la restricción de la función pulmonar (en casos de metástasis pulmonares en las que se prevea alta captación a ese nivel) y disfunción salival. Se deberá evaluar el riesgo de compresión en algunos casos de metástasis<sup>(1,2)</sup>.

### Preparación para la ablación

El procedimiento para la administración de radioyodo tiene un doble objetivo: conseguir la máxima captación en la célula tiroidea y disminuir en lo posible los efectos secundarios.

Un punto clave en la preparación del paciente consiste en elevar los niveles de TSH, para lo cual existen dos procedimientos: la privación hormonal (mantenida al menos 4 semanas, con sustitución o no en las primeras semanas por triyodotironina) y la administración de tirotropina  $\alpha$  recombinante. Los grupos europeos apuestan por la utilización sistemática de tirotropina  $\alpha$  recombinante, mientras que la guía ATA la establece como una alternativa aceptable. En nuestra opinión, en la actualidad el procedimiento de elección para elevar los niveles séricos de TSH debe ser la administración de rhTSH, evitando la morbilidad del hipotiroidismo y con efectos sobre la disminución del tiempo de hospitalización de los pacientes. Además, existe evidencia para el empleo de este procedimiento en la ablación, independientemente del estadio tumoral<sup>(7)</sup>.

### Dosis a administrar

Los ensayos clínicos de los grupos de Schlumberger y cols.<sup>(4)</sup> Mallick y cols.<sup>(5)</sup>, han demostrado la efectividad del empleo de dosis bajas (30 mCi, 1,11 GBq) de  $^{131}\text{I}$  en pacientes con tumores considerados de bajo riesgo. Esta práctica tiene traducción en las guías, recomendando el empleo de dosis bajas en pacientes con bajo riesgo en los que se considere la ablación y en aquellos

de riesgo intermedio con características de bajo riesgo<sup>(1-3)</sup>. En general, debemos utilizar la mínima actividad necesaria para conseguir un resultado exitoso.

En pacientes de alto riesgo de recurrencia, enfermedad residual sospechada o documentada se debe considerar la administración de 100-150 mCi (3,7-5,5 GBq). No hay datos concluyentes de que el uso de dosis mayores mejore los resultados.

El procedimiento debe de ser realizado en una unidad de Medicina Nuclear, que cuente con la autorización pertinente para las dosis empleadas, requiriendo o no ingreso en la habitación de terapia metabólica, en función de las regulaciones legales.

### **Efectos secundarios del tratamiento**

En general tienen poca importancia e incidencia, incluyendo un ligero incremento en el número de abortos, tiroiditis, inflamación postirradiación, náuseas, sialoadenitis, xerostomía. Las pacientes evitarán el embarazo durante 6 meses y los varones la paternidad al menos durante 4 meses<sup>(1,2)</sup>. De manera rutinaria no se recomienda la congelación de esperma.

Con dosis bajas, no existe un aumento en la incidencia de desarrollo de segundos tumores.

### **Rastreo postterapia**

La realización del rastreo tras la administración de la dosis ablativa o terapéutica proporciona una herramienta imprescindible para la estadificación definitiva del paciente, debiendo realizarse entre los 2-10 días del alta.

### **COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS**

En las diferentes guías<sup>(1-3,6)</sup> hay consenso en no administrar tratamiento ablativo a tumores menores de 1 cm, microcarcinomas multifocales, sin metástasis, sin extensión extratiroidea ni invasión vascular. Del mismo modo, hay consenso en la administración de terapia a los pacientes considerados de alto riesgo (tumores mayores de 4 cm, con extensión extratiroidea o con enfermedad metastásica).

En el espectro de lesiones entre ambos grupos, en los pacientes considerados de riesgo intermedio es donde surge la controversia, que ya se inicia en el procedimiento de elección para el abordaje quirúrgico. Aquellos pacientes a los que se les realiza únicamente lobectomía no son candidatos a la administración de radioyodo.

Habrá que individualizar la decisión de tratamiento en los pacientes con tumores de gran tamaño, histología agresiva, invasión microscópica peritiroidea, invasión vascular y afectación ganglionar.

Sin duda, la decisión habrá de tomarse en el seno de un comité multidisciplinar, analizando tanto circunstancias clínicas (informe quirúrgico, histología, valor de tiroglobulina postoperatoria), como otras relacionadas con el paciente (comorbilidades, posibilidad de seguimiento, preferencias del mismo).

La recomendación de dieta baja en yodo es otro aspecto controvertido. En la guía ATA indica que debe considerarse 1-2 semanas previa a la administración de radioyodo. En países con moderada deficiencia de yodo parece tener menos importancia. En nuestro medio, se mantiene una dieta de restricción moderada durante 1-2 semanas.

Si hay consenso en evitar la sobrecarga de yodo, farmacológica (amiodarona) y especialmente los contrastes yodados, recomendando espaciar estos al menos 8 semanas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adults patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
2. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2014; 81(Suppl 1): 1-136.
3. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, Elisei R, Ferdeghini M, Fugazola L, et al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation

- in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39: 3341-7.
- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1663-74.
  - Mallick U, Harmner C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1674-85.
  - Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffman M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined o endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43: 1001-5.
  - Bartestain P, Calabuig EC, Maini CL, Mazzaroto R, Muros de Fuentes MA, Petrich T, et al. High-risk patients with differentiated thyroid cancer T4 primary tumors achieve remnant ablation equally wel usis rhTSH or thyroid hormone withdrawal. *Thyroid*. 2014; 24: 480-7.



---

# MANEJO TRAS EL TRATAMIENTO INICIAL

A. Oleaga Alday

---

## INTRODUCCIÓN

La estratificación inicial del riesgo tras la cirugía en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es un elemento clave para planificar el tratamiento y las estrategias del seguimiento. Este depende del tipo de tratamiento inicial que se haya empleado, es decir, en función de la extensión de la cirugía y de la administración o no de terapia con radioyodo (RI). Los objetivos del seguimiento comprenden la detección de la posible persistencia o recurrencia de la enfermedad de la forma más precoz posible y el mantenimiento de un adecuado control de la TSH (sustitución o supresión). Según la estratificación del riesgo inicial los pacientes se clasificarán en riesgo bajo, medio y alto.

## NIVEL DE TSH

La supresión de la TSH, utilizando dosis suprafisiológicas de levotiroxina (LT4), se ha utilizado habitualmente en pacientes intervenidos de CDT. Varios estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que la supresión de la TSH por debajo de 0,1 mU/L puede mejorar el pronóstico de los pacientes con CDT de alto riesgo. Sin embargo, la supresión de la TSH no ha demostrado beneficios en pacientes de bajo riesgo. Dado que los efectos adversos de la supresión de la TSH pueden incluir la aparición de angor en pacientes con cardiopatía isquémica, el aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes ancianos y el aumento del riesgo de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, se

deberán establecer objetivos individualizados de TSH que permitan mantener un equilibrio entre riesgos y beneficios en algunos pacientes. Existe poca evidencia científica sobre la utilización de LT4 en pacientes tratados únicamente con lobectomía, aunque parece obvio que la función tiroidea deberá ser evaluada.

### **TIROGLOBULINA**

La Tg debe medirse por inmunoanálisis validados y calibrados utilizando como estándar el internacional CRM (BRM) 457. Actualmente están disponibles métodos de nueva generación con sensibilidad funcional  $< 0,1$  ng/ml. Los anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg) han de analizarse siempre junto a la Tg en la misma muestra de sangre, ya que su presencia puede invalidar las mediciones de Tg. La sensibilidad y la especificidad de los diferentes métodos de medición de la Tg varían según el laboratorio donde se realice la determinación; de ahí la importancia de que las mediciones de un paciente a lo largo de su seguimiento se realicen siempre utilizando un mismo ensayo.

La vida media plasmática de la Tg oscila entre 1 y 6 días, pero sus niveles más bajos tras la cirugía no se alcanzan hasta pasadas unas 4-6 semanas. La especificidad de la Tg en pacientes sin RI se ve reducida durante el primer año, pero su valor se incrementa a medida que se progresa en el seguimiento.

### **PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA POSITIVOS (ACTG)**

La presencia de AcTg en el suero, incluso a bajas concentraciones, supone una interferencia analítica en la cuantificación de la concentración de Tg sérica, por lo que el valor de esta última como marcador tumoral se ve limitado. En los pacientes con AcTg positivos, en los que la Tg no puede ser utilizada como marcador tumoral, la tendencia de las concentraciones de AcTg medidas en el tiempo, es útil en el seguimiento de la enfermedad. En el caso de pacientes

con enfermedad tiroidea autoinmune, la persistencia de AcTg puede ser muy prolongada.

## **EVALUACIÓN ORL**

Tras la información al paciente de los posibles riesgos de la cirugía en relación a la afectación del nervio laríngeo recurrente y de las glándulas paratiroides, es recomendable la valoración de la voz previa a la cirugía, siendo necesaria la realización de una laringoscopia en aquellos pacientes con alteraciones en la voz, antecedentes de cirugía cervical o mediastínica, o tumores con evidencia de extensión extratiroidea o gran afectación ganglionar. La incidencia de paresia del nervio recurrente antes de la cirugía está descrita hasta en un 8% de pacientes con cáncer de tiroides. El hallazgo de una parálisis de cuerda vocal en el examen preoperatorio sugiere la presencia de enfermedad localmente invasiva. La falta de diagnóstico de la afectación recurrencial de forma prequirúrgica conlleva un riesgo aumentado de parálisis bilateral postoperatoria.

La evaluación de la voz es necesaria en pacientes tras la cirugía. La detección temprana de alteraciones en la movilidad de las cuerdas vocales tras la tiroidectomía es importante para facilitar el tratamiento precoz.

## **HIPOPARATIROIDISMO POSTQUIRÚRGICO**

Tras la tiroidectomía, el 30-60% de los pacientes necesitarán suplementos de calcio y/o análogos de la vitamina D. La disminución del nivel de calcio sérico en las 24 horas posteriores a la cirugía es predictivo de la necesidad de suplementación con calcio. El hipoparatiroidismo es en la mayoría de los casos transitorio. A los 3 meses 2-10% de los pacientes suelen requerir tratamiento. En general se considera el hipoparatiroidismo permanente cuando el paciente necesita tratamiento durante más de un año. Sin embargo con el fin de evitar la suplementación crónica, es conveniente reevaluar periódicamente la posibilidad de recuperación de la función paratiroidea.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

1. En pacientes de riesgo alto, se recomienda la supresión inicial de la TSH por debajo de 0,1 mU/L.
2. En pacientes de riesgo intermedio, se recomienda el mantenimiento inicial de la TSH entre 0,1-0,5 mU/L.
3. En pacientes de riesgo bajo, hayan o no recibido terapia ablativa con RI y tengan una Tg indetectable, se recomienda el mantenimiento inicial de la TSH entre 0,5-2 mU/L.
4. En pacientes de riesgo bajo, hayan o no recibido terapia ablativa con RI y tengan una Tg entre 0,2-1 ng/ml, se recomienda el mantenimiento inicial de la TSH entre 0,1-0,5 mU/L.
5. En pacientes de riesgo bajo tratados con lobectomía se recomienda el mantenimiento de la TSH en el rango medio-bajo de la normalidad (0,5-2 mU/L).
6. En los casos en que se haya decidido no realizar tratamiento quirúrgico y mantener una actitud expectante se recomienda mantener un valor de TSH entre 0,3 y 2 mU/L.
7. Para lograr los objetivos anteriormente citados es recomendable realizar una determinación de TSH a los 3 meses del tratamiento inicial.
8. Tras la evaluación de la posibilidad de recidiva de acuerdo con los criterios de la estratificación dinámica del riesgo, se deberá ajustar el nivel de TSH en función de la respuesta clínica, bioquímica y radiológica.
9. La Tg debe medirse por inmunoanálisis validados y calibrados utilizando como estándar el internacional CRM (BRM) 457.
10. Los AcTg han de analizarse siempre junto a la Tg en la misma muestra de sangre.
11. Es importante que las mediciones de Tg y AcTg de un paciente a lo largo de su seguimiento se realicen siempre en el mismo laboratorio utilizando el mismo ensayo.
12. No es adecuado medir la Tg antes de que pasen 4-6 semanas de la cirugía o 3 meses de un tratamiento con RI.
13. Durante el seguimiento inicial debe medirse Tg bajo tratamiento con LT4 cada 6-12 meses.

14. En pacientes de riesgo inicial bajo o intermedio que hayan recibido RI debe medirse la Tg estimulada a los 6-18 meses para verificar la respuesta al tratamiento.
15. En pacientes que no hayan recibido RI, puede no ser necesario realizar estimulación de la Tg, si la Tg basal es indetectable utilizando métodos de nueva generación con sensibilidad funcional  $< 0,15$  ng/ml.
16. Los pacientes tratados con lobectomía no precisan realizar determinación de Tg estimulada.
17. En pacientes con AcTg positivos no debe realizarse estimulación de la Tg. En estos pacientes es recomendable realizar el seguimiento mediante pruebas de imagen. No obstante, puede emplearse la seriación del título de anticuerpos, como marcador subrogado de restos tiroideos o tumorales.
18. En todos los pacientes se debe realizar la valoración de la voz previa a la cirugía, siendo necesaria la realización de una laringoscopia en aquellos con alteraciones en la voz, antecedentes de cirugía cervical o mediastínica, o tumores con evidencia de extensión extratiroidea o gran afectación ganglionar.
19. En pacientes con alteraciones en la voz tras la cirugía se debe realizar una laringoscopia.
20. El nivel de calcio sérico debe medirse a las 24 horas de la cirugía o antes si existen síntomas de sospecha, y diariamente hasta que el nivel de calcemia sea normal.
21. El tratamiento debe realizarse con suplementos de calcio y en caso necesario análogos de la vitamina D.
22. Si el hipoparatiroidismo es permanente, el tratamiento debe mantenerse con la mínima dosis para evitar los síntomas de hipocalcemia, mantener la calcemia en el límite bajo del rango de normalidad y evitar la hipercalcemia.

## COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

Ambas guías son coincidentes en cuanto a los objetivos del tratamiento, al nivel en que debe mantenerse la TSH durante

el seguimiento inicial y el ajuste de la dosis de LT4 requerido tras la evaluación dinámica de riesgo, con alguna excepción.

- La BTA recomienda una TSH  $< 0,1$  mU/ml en todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total más RI hasta la evaluación dinámica. La ATA recomienda el mantenimiento inicial de la TSH  $< 0,1$  mU/ml únicamente en pacientes de alto riesgo.
- En pacientes no tratados con RI, la BTA no considera necesaria la supresión inicial de la TSH estableciendo como objetivo inicial 0,3-2 mU/ml. En estos casos la ATA considera el nivel de Tg y en caso de ser detectable aconseja mantener la TSH entre 0,1-0,5 mU/ml.
- En pacientes tratados con lobectomía, la BTA aconseja evaluación anual de TSH y tratar en caso de hipotiroidismo; sin embargo, la ATA recomienda el mantenimiento de la TSH entre 0,3-2 mU/ml.

Las recomendaciones sobre los métodos y condiciones en que debe medirse la Tg y AcTg son similares en ambas guías.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173: G1-20.
- Durante C, Constante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer*. 2013; 20: R141-54.
- Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Diagnosis of endocrine disease: Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: R33-46.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.

- Leenhardt L, Erdogan MF, L Hegedus, SJ Mandel, Paschke R, Rago T, Russa G. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2013; 2: 147-59.
- Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2014; 43: 401-21.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(Suppl 1): 1-121.



---

# ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO

J.J. Díez

---

## INTRODUCCIÓN

El manejo inicial de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) después del tratamiento quirúrgico seguido o no de ablación de restos con radioyodo incluye, en primer lugar, una valoración del riesgo de mortalidad y especialmente del riesgo de recidiva. Tras esta primera valoración del riesgo se deberán realizar evaluaciones de los niveles séricos de tiroglobulina y de los hallazgos de la ecografía cervical. La frecuencia de estas pruebas complementarias, así como el grado de supresión de la concentración de TSH dependerán del riesgo de recidiva estimado. Al final del primer año se recomienda realizar una estratificación dinámica del riesgo cuyo resultado será fundamental para determinar el seguimiento a largo plazo.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Riesgo de mortalidad

En todos los pacientes con CDT se realizará una estadificación inicial para estimar el riesgo de mortalidad específica y el riesgo de persistencia o recidiva de la enfermedad. Estas dos estadificaciones se llevarán a cabo una vez se haya realizado el tratamiento inicial completo (cirugía sin o con ablación de restos con radioyodo) y se disponga del informe histopatológico completo.

Para estimar el riesgo de mortalidad se utilizará la estadificación TNM según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer/Unión Internacional contra el cáncer (AJCC/ UICC)*, 7ª edición, que se resumen en el anexo 1.

### Riesgo de recidiva

Para estimar el riesgo de recidiva o persistencia se utilizará el sistema de estratificación del riesgo inicial de la ATA 2009 modificado en 2015, según los criterios que aparecen en la tabla 1.

### Determinaciones analíticas

Durante el seguimiento inicial de los pacientes con CDT se deben realizar cuantificaciones periódicas de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina, así como de pruebas de función tiroidea. La medición de tiroglobulina es imprescindible como marcador tumoral sensible y específico del CDT y debe acompañarse siempre de la cuantificación del título de anticuerpos anti-tiroglobulina, ya que éstos pueden actuar como interferencia analítica y su presencia invalida el resultado de los inmunoanálisis de tiroglobulina. La tiroglobulina puede medirse bajo tratamiento con hormona tiroidea (no estimulada), o bien estimulada mediante la elevación de la concentración sérica de TSH endógena (retirada de tratamiento durante 3-4 semanas) o exógena (administración de TSH humana recombinante). La cuantificación de TSH es necesaria para titular la dosis de hormona tiroidea y mantener el grado de supresión adecuado al riesgo de cada paciente. Los criterios de supresión de TSH, así como las recomendaciones para la cuantificación de tiroglobulina se tratan en el capítulo 9. En la tabla 2 se recogen algunas recomendaciones para la realización de pruebas complementarias durante el manejo inicial de los pacientes con CDT, incluyendo las determinaciones de tiroglobulina basal y estimulada y el nivel de supresión de TSH.

### Ecografía durante el seguimiento inicial

La ecografía cervical con sonda de alta frecuencia es un método muy sensible para la detección de metástasis cervicales en pacientes con CDT. La exploración debe incluir el lecho tiroideo y los compartimentos central y laterales del cuello.

El uso de los ultrasonidos es especialmente útil durante los primeros meses del seguimiento en pacientes de bajo riesgo

**TABLA 1.** Sistema de estratificación del riesgo inicial de la ATA 2009 con las modificaciones propuestas en 2015.

Bajo riesgo
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carcinoma papilar de tiroides (se deben cumplir todas las características): <ul style="list-style-type: none"> <li>• No metástasis locales o a distancia</li> <li>• Todo el tumor ha sido macroscópicamente extirpado (R0 o R1)</li> <li>• No existe invasión de tejidos o estructuras locoregionales</li> <li>• El tumor no presenta histología agresiva (células altas, células columnares, esclerosante difusa, variante en tachuela, elementos pobremente diferenciados) o invasión vascular</li> <li>• Si se administra radioyodo: no captación fuera del lecho tiroideo en el rastreo posterior</li> <li>• Clínicamente N0 o patológicamente N1 con 5 o menos micrometástasis ganglionares (&lt; 0,2 cm de diámetro mayor)*</li> </ul> </li> <li>2. Variante folicular intratiroidea y encapsulada del carcinoma papilar de tiroides*</li> <li>3. Carcinoma folicular de tiroides bien diferenciado intratiroideo con invasión capsular y ninguna o mínima (&lt; 4 focos) invasión vascular*</li> <li>4. Microcarcinoma papilar intratiroideo, unifocal o multifocal, incluyendo mutación V600E del gen BRAF (si se conoce)*</li> </ol>
Riesgo intermedio (se debe cumplir al menos una característica)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Invasión microscópica del tumor en tejidos blandos peritiroideos (T3) en la cirugía inicial</li> <li>2. Metástasis en ganglios linfáticos cervicales (N1a o N1b) o captación de <sup>131</sup>I fuera del lecho tiroideo en el primer RCT realizado después de la ablación de restos</li> <li>3. Histología agresiva (células altas, variante en tachuela, esclerosante difusa, células columnares)</li> <li>4. Carcinoma papilar con invasión vascular</li> <li>5. Clínicamente N1 o patológicamente N1 con más de 5 ganglios afectados de &lt; 3 cm de diámetro mayor*</li> <li>6. Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF<sup>V600E</sup> mutado (si se conoce)*</li> </ol>
Riesgo alto (se debe cumplir cualquiera de las siguientes características)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extensión extratiroidea macroscópica</li> <li>2. Resección tumoral incompleta (R2)</li> <li>3. Metástasis a distancia (M1)</li> <li>4. Tiroglobulina inadecuadamente elevada con relación al rastreo post-tratamiento</li> <li>5. Patológicamente N1 con cualquier metástasis ganglionar de ≥ 3 cm de diámetro mayor*</li> <li>6. Carcinoma folicular de tiroides con invasión vascular extensa (&gt; 4 focos de invasión vascular)*</li> </ol>

\*Modificaciones propuestas en 2015 que no figuraban en los criterios de 2009.

**TABLA 2.** Recomendaciones para la realización de pruebas complementarias durante el manejo inicial de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides clasificados según el riesgo inicial de recidiva-persistencia. (Haugen et al., 2016)

	Riesgo de recidiva (riesgo ATA)		
	Bajo	Intermedio	Alto
Tg no estimulada*	4-6 sem 3-6 meses 9-12 meses	4-6 sem 3-6 meses 9-12 meses	4-6 sem 3-6 meses 9-12 meses
Ecografía	A los 6 a 12 meses	A los 6 a 12 meses	Cada 6-12 meses
Rastreo diagnóstico	Habitualmente no indicado	Depende de cada caso	Depende de cada caso
TC, RM	No indicado	No indicado	Si Tg elevada o elevada sospecha clínica
PET-FDG	No indicado	No indicado	Si Tg > 10 ng/ml
Diana de TSH (μU/ml)	0,1 a 0,5 si Tg no estimulada detectable 0,5 a 2,0 si Tg no estimulada indetectable	0,1 a 0,5	< 0,1

Tg: tiroglobulina; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; PET-FDG: tomografía de emisión de positrones con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa; TSH: tirotropina.

\*La tiroglobulina estimulada puede ser necesaria para documentar una respuesta excelente si no se dispone de ensayos de sensibilidad funcional < 0,2 ng/ml.

ATA que no han recibido ablación, ya que es entonces cuando los resultados de la tiroglobulina sérica son más difíciles de interpretar. Una ecografía negativa durante los primeros meses indica una probabilidad cercana al 100% de resultado favorable a largo plazo. Para aumentar el rendimiento diagnóstico de la ecografía, las lesiones sospechosas deben ser biopsiadas para examen citológico y para análisis de tiroglobulina en el líquido del lavado de la aguja.

Se recomienda, por tanto, tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Es deseable que las ecografías y punciones-aspiraciones en pacientes en seguimiento por CDT se realicen siempre por el mismo equipo de ecografistas que deberá tener experiencia y capacidad de mantener una comunicación fluida con los clínicos.
- En la exploración ecográfica se tendrán en cuenta las características que se asocian de forma más consistente con la presencia de malignidad en los ganglios linfáticos, es decir, aspecto quístico, microcalcificaciones, pérdida del hilio graso normal y vascularización periférica.
- Ante el hallazgo de ganglios linfáticos sospechosos de más de 8-10 mm de diámetro menor se realizará una biopsia para citología y cuantificación de tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja.
- En los casos de metástasis ganglionares, la concentración de tiroglobulina en el líquido del lavado suele estar elevada (> 10 ng/ml). Una concentración de tiroglobulina en el líquido del lavado entre 1 y 10 ng/ml es moderadamente sospechosa de malignidad.
- Es recomendable la comparación de las concentraciones de tiroglobulina en el líquido del lavado y en el suero en los pacientes sometidos a biopsia ganglionar. Igualmente es recomendable la cuantificación de anticuerpos anti-tiroglobulina en el líquido del lavado y en el suero en estos pacientes.
- Los ganglios linfáticos sospechosos de menos de 8-10 mm de diámetro menor podrán ser seguidos sin biopsia con la consideración de punción-aspiración o intervención quirúrgica en caso de crecimiento o amenaza de estructuras vitales.
- Los pacientes de bajo riesgo que han sido sometidos a ablación y presentan ecografía negativa y tiroglobulina baja (< 0,2 ng/ml en tratamiento con hormona tiroidea o < 1 ng/ml tras estímulo con TSH) podrán ser seguidos mediante exploración física y determinaciones de tiroglobulina.

La frecuencia de exploraciones ecográficas se regirá por las siguientes recomendaciones:

- En los pacientes de riesgo bajo o intermedio la ecografía se realizará a los 6 o 12 meses del tratamiento inicial.
- En los pacientes de riesgo alto se realizará ecografía cada 6 meses.
- En general, en las adenopatías macroscópicas identificadas por exploración física o por ecografía se realizará punción-aspiración con aguja fina y se considerará la intervención quirúrgica.

### **Rastreo corporal diagnóstico durante el seguimiento inicial**

Algunos estudios sugieren que, en pacientes de bajo riesgo ATA, el rastreo diagnóstico es innecesario si la tiroglobulina estimulada con rhTSH es inferior a 2 ng/ml. Otros estudios sugieren que la combinación de tiroglobulina estimulada y ecografía cervical presenta un valor predictivo mejor que la tiroglobulina estimulada en combinación con rastreo con radioyodo.

Cuando se solicite un rastreo corporal con radioyodo se empleará estímulo con rhTSH si la probabilidad de requerir tratamiento adicional con radioyodo es baja. Si se estima que la probabilidad de requerir un tratamiento adicional con radioyodo es elevada, es preferible la preparación con retirada de T4. En general conviene seguir las siguientes recomendaciones:

- Los pacientes de riesgo bajo que no han recibido ablación con radioyodo no precisan rastreo corporal diagnóstico al año del tratamiento.
- En los pacientes de riesgo bajo sometidos a ablación puede realizarse un rastreo corporal diagnóstico al año del tratamiento. El rastreo y la valoración de tiroglobulina estimulada se realizarán al mismo tiempo.
- En los pacientes de riesgo intermedio que han recibido ablación o tratamiento adyuvante con radioyodo se realizará un rastreo diagnóstico al año del tratamiento. El rastreo

diagnóstico y la valoración de tiroglobulina estimulada se realizarán al mismo tiempo.

- En los pacientes de alto riesgo se valorará cada caso individualmente. Si el paciente ha recibido tratamiento inicial con radioyodo, el rastreo corporal total diagnóstico junto con la valoración de tiroglobulina estimulada al cabo de 6-12 meses del tratamiento inicial permiten la valoración de la respuesta al tratamiento y la estratificación dinámica del riesgo.

### Otras pruebas de imagen

Los pacientes de riesgo alto pueden requerir más estudios para identificar enfermedad residual y programar tratamientos adicionales. Las siguientes recomendaciones son útiles:

- Las pruebas de imagen (CT, RM) se utilizarán en el primer año en pacientes de riesgo alto en los que exista una tiroglobulina elevada o elevada sospecha clínica de enfermedad estructural.
- La PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG se empleará preferentemente en pacientes de alto riesgo con tiroglobulina estimulada superior a 10 ng/ml. El uso de rhTSH antes de la PET-CT incrementa de forma significativa el número de lesiones detectadas.

### COMENTARIO

El manejo inicial de los pacientes con CDT depende en gran medida de la estratificación del riesgo inicial que se realiza con los datos clínicos y complementarios disponibles después del tratamiento quirúrgico acompañado o no de ablación de restos con radioyodo. En el presente capítulo se resumen las principales recomendaciones de las guías clínicas nacionales e internacionales actualmente vigentes en las que hay poca discrepancia de actuaciones. La frecuencia de las pruebas complementarias, así como de las posibles medidas terapéuticas varía ampliamente según el riesgo de cada paciente individual. En la tabla 2 aparece una guía resumen de las principales recomendaciones.

## GUÍAS CLÍNICAS

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
- Díez JJ, Oleaga A, Álvarez-Escolá C, Martín T, Galofré JC, et al. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinol Nutr*. 2015; 62: e57-72.

## OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Durante C, Constante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer*. 2013; 20: R141-54.
- Giovanela L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: R33-46.
- Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21: 394-404.
- Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varaso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 60-3.

**ANEXO 1A.** Sistema de clasificación TNM de la AJCC 7ª edición\* para el carcinoma diferenciado de tiroides.

Definición	
<b>Tumor</b>	
T0	No evidencia de tumor primario
T1a	Tumor $\leq 1$ cm, sin extensión extratiroidea
T1b	Tumor $> 1$ cm y $\leq 2$ cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea
T2	Tumor $> 2$ y $\leq 4$ cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea
T3	Tumor $> 4$ cm en su dimensión mayor, limitado al tiroides o tumor de cualquier tamaño con mínima extensión extratiroidea (músculo esternotiroideo o tejidos blandos peritiroideos)
T4a	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea para invadir tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente
T4b	Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o encapsula arteria carótida o vasos mediastínicos
<b>Ganglios linfáticos</b>	
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
N1a	Metástasis en el nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo/ganglios linfáticos delbianos)
N1b	Metástasis en ganglios linfáticos cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V), o retrofaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII)
<b>Metástasis a distancia</b>	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

**ANEXO 1B.** Criterios para la estadificación de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides según la edad.

Estadio	Paciente de edad < 45 años	Paciente de 45 o más años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1a, N0, M0 T1b, N0, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
Estadio III		T1a, N1a, M0 T1b, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N0, M0 T3, N1a, M0
Estadio IVa		T1a, N1b, M0 T1b, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T4a, N1b, M0
Estadio IVb		T4b, cualquier N, M0
Estadio IVc		Cualquier T, cualquier N, M1

\*Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid cancer staging. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7<sup>th</sup> edition. New York: Springer-Verlag; 2010. p. 59-64.

---

**SEGUIMIENTO**

---



---

# SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO. EVALUACIÓN DINÁMICA. ENFERMEDAD RECURRENTE/ PERSISTENTE

**E. Anda Apiñaniz, J. Pineda, J.P. Martínez**

---

## INTRODUCCIÓN

El objetivo principal del seguimiento a largo plazo de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es detectar la posibilidad de una persistencia/recurrencia (P/R) de la enfermedad.

Se define el estado libre de enfermedad como la ausencia de evidencia clínica de tumor, con pruebas de imagen negativas y niveles de tiroglobulina plasmática (Tg) basal  $< 0,2$  ng/ml o  $< 1$  ng/ml tras estímulo, en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) que interfieran. Cuando no se cumplen estas 3 condiciones hablamos de P/R.

Este riesgo depende tanto de las características iniciales del tumor (Tabla 1), como de la respuesta que haya presentado a los tratamientos realizados (evaluación dinámica). Por tanto, es fundamental individualizar el seguimiento. La mayoría de los pacientes alcanzan la curación con el tratamiento inicial, pero un 20% aproximadamente presentarán P/R, siendo la localización más frecuente a nivel cervical (ganglionar o en tejidos blandos). Las metástasis a distancia se detectan sobre todo en pulmón y hueso (5-23% de pacientes con CDT) y más raramente en SNC o en otros tejidos.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Contamos con dos herramientas fundamentales para realizar el seguimiento en los pacientes con CDT: la determinación de Tg (basal y/o estimulada) y las pruebas de imagen.

**TABLA 1.** Clasificación de riesgo de recurrencia de los pacientes con CDT (*Modificado ATA 2015*).

<b>Bajo riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Todos los carcinomas micropapilares intratiroideos</li><li>• Carcinoma papilar de histología no agresiva que cumplan todas las características siguientes:<ul style="list-style-type: none"><li>– N0 o &lt; 5 micrometástasis ganglionares, y</li><li>– M0, y</li><li>– reseco macroscópicamente, sin extensión locorregional, y</li><li>– sin invasión vascular en el tumor</li></ul></li><li>• Todos los carcinomas papilares variante folicular encapsulados intratiroideos</li><li>• Todos los carcinomas foliculares bien diferenciado mínimamente invasivo intratiroideos</li></ul>
<b>Riesgo intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Todos los carcinomas papilares de histología agresiva (células altas, células columnares y variante <i>hobnail</i>)</li><li>• Carcinoma papilar con invasión vascular en el tumor</li><li>• Extensión extratiroidea en tejidos blandos peritiroideos (incluidos microcarcinomas multifocales con BRAF mutado)</li><li>• N1 (&lt; 3 cm) o &gt; 5 micrometástasis ganglionares.</li><li>• Captación tras tratamiento inicial con radioyodo fuera del lecho tiroideo</li></ul>
<b>Alto riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Todos aquellos pacientes que presenten alguna de estas características:<ul style="list-style-type: none"><li>– Extensión macroscópica fuera del tejido tiroideo</li><li>– N1 con cualquier adenopatía &gt; 3 cm</li><li>– Resección quirúrgica incompleta</li><li>– M1</li><li>– Carcinoma folicular ampliamente invasivo</li></ul></li></ul>

La determinación de Tg debe realizarse siempre acompañada de la medición de AcTg, dado que la presencia de estos puede dar lugar a resultados falsamente negativos. Es importante conocer la sensibilidad funcional del método que utilizamos: en la actualidad se han comercializado métodos

con una sensibilidad de 0,1-0,2 ng/dl (habitualmente era de 1 ng/ml), que pueden reducir la necesidad de determinar la Tg tras estimulación. Esta se puede realizar tras suspensión de toma de levotiroxina durante 4 semanas o tras inyección de TSH recombinante (rh-TSH). Si el nivel basal de Tg ya está elevado no hay indicación de realizar una estimulación.

Además del valor absoluto en un momento concreto, es importante conocer la tendencia del nivel de Tg. En aquellos pacientes con AcTg el incremento de los mismos, o la aparición *de novo*, debe interpretarse como riesgo de enfermedad recurrente.

En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía es la más accesible y la más sensible para localizar enfermedad cervical. En la mayor parte de pacientes con bajo volumen de enfermedad, esta se encuentra a nivel cervical y, por tanto, debe realizarse a todos los pacientes. Si solamente existe P/R a nivel cervical y esta está localizada (tamaño ganglionar < 8 o 10 mm en su eje menor según la guía ATA o bajo volumen de enfermedad, sin especificar, según la guía británica), la enfermedad puede tener un curso indolente y se puede mantener una actitud de observación mientras no se objetive progresión. En caso de plantearnos tratamiento, se recomienda confirmar siempre mediante PAAF o determinación de Tg en la muestra de punción.

El resto de pruebas de imagen están indicadas en pacientes con niveles de Tg elevadas (o con Ac antiTg en aumento), sin hallazgos ecográficos que los expliquen. La ATA recomienda la tomografía axial (TAC) sin contraste o resonancia magnética (RM) para valorar el parénquima pulmonar, y TAC con contraste para el mediastino. Se debe valorar la realización de TAC pulmonar cuando el nivel de Tg es > 10 ng/ml. Cuando los niveles de Tg sean muy elevados sospecharemos localización ósea, y la RM es la prueba de imagen de elección para visualizar el hueso o el cerebro. La realización de PET-TAC con <sup>18</sup>FDG está especialmente indicada con niveles de Tg estimulada > 10 ng/ml y en aquellos con histología agresiva. El rastreo corporal diagnóstico con <sup>123</sup>I o dosis bajas de <sup>131</sup>I, junto con SPECT-TAC, estaría indicado según la ATA, en el caso de

pacientes con riesgo de recurrencia alto o intermedio. La guía británica limita su indicación a la existencia de captación fuera del lecho en el rastreo postratamiento.

Una posible situación clínica es aquella en la que Tg sea detectable y no veamos enfermedad macroscópica. En la mayor parte de pacientes esta se encuentra a nivel cervical, pero puede que no detectemos enfermedad durante el seguimiento. Hay pacientes en los que la Tg disminuye espontáneamente a lo largo del tiempo, pero es raro que esto ocurra cuando el nivel es  $> 5$  ng/ml. El tiempo de duplicación de Tg y la velocidad de aumento de Tg ( $> 0,3$  ng/ml/año) sirven para identificar pacientes con más riesgo de evolucionar a enfermedad estructural localizable.

Una posibilidad en estos pacientes es valorar tratamiento empírico con radioyodo en caso Tg  $> 5$  ng/ml, según la guía ATA. En la guía británica la indicación de tratar se establece en base a la categoría de riesgo y a la tendencia evolutiva de la Tg.

Tras los tratamientos realizados, y en cualquier momento a lo largo del seguimiento, se puede reclasificar el riesgo de los pacientes según la respuesta a los mismos. La estratificación dinámica permite una estimación del riesgo, modificada en el tiempo, de acuerdo al comportamiento biológico del tumor y a su respuesta al tratamiento. Así, podemos reclasificar los pacientes en cuatro categorías (Tabla 2):

1. *Excelente respuesta*: no hay evidencia clínica, bioquímica (Tg con LT4 indetectable, estimulada tras rh-TSH  $< 1$  ng/ml) ni estructural de enfermedad. Presentan un riesgo muy bajo de recidiva (1-4%) y prácticamente nulo de mortalidad ( $< 1\%$ ) a los 5-10 años.
2. *Respuesta bioquímica incompleta*: presenta Tg detectable (suprimida:  $\geq 1$  ng/ml o estimulada: Tg  $\geq 10$  ng/ml) o aumento en los niveles de anticuerpos antitiroglobulina, sin evidencia de enfermedad estructural. A los 5-10 años, aproximadamente el 60% no presentan evidencia de enfermedad (34% espontáneamente), el 23% se mantiene estable y en el resto se acaba detectando enfermedad estructural. Presentan una tasa muy baja de mortalidad ( $< 1\%$ ).

**TABLA 2.** Estratificación dinámica de riesgo (Modificado ATA 2015).

	Tg con LT4 estimulada (ng/dl)	Tg (ng/dl)	AcTg	Imagen	Funcional	Riesgo (5-10 años)
Excelente Respuesta	< 0,2	< 1	Negativos	Negativa	Negativa	Recidiva < 5% Mortalidad < 1%
Respuesta bioquímica incompleta	≥ 1	≥ 10	En aumento	Negativa	Negativa	Enf. estructural 20% Curación espontánea 30% Precisión otros ttos. para curación 20% Mortalidad < 1%
Respuesta estructural incompleta	–	–	–	Positiva	Positiva	Recidiva/persistencia: 50-85% Mortalidad 11-50%
Respuesta indeterminada	< 1	1-10	Estables o en descenso	Dudosa	Dudosa	Enf. estructural 15-20% Resto: estable o curación Mortalidad < 1%

LT4: tratamiento con levotiroxina.

3. *Respuesta estructural incompleta*: se identifica enfermedad loco-regional o metástasis a distancia mediante pruebas de imagen o funcionales (no siempre requiere confirmación citológica/histológica). Frecuentemente precisan tratamientos adicionales a pesar de lo cual la mayoría persiste en la misma situación. Presentan la mayor tasa de mortalidad a los 5-10 años (11% enfermedad loco-regional y 50% enfermedad metastásica).
4. *Respuesta indeterminada*: presenta hallazgos bioquímicos, estructurales o funcionales que no permiten su clasificación en las categorías anteriores. Es un cajón de sastre que incluye posibles datos bioquímicos (Tg suprimida < 1 ng/ml, Tg estimulada < 10 ng/ml, AcTg estables o en descenso) sin evidencia de enfermedad estructural o datos de imagen y funcionales con hallazgos en pruebas de imagen no claramente sugestivas de malignidad, pero no completamente normales. Presenta una evolución intermedia entre los de excelente respuesta y respuesta incompleta. Aproximadamente en el 80% las alteraciones se mantienen estables o desaparecen. En el 20% restante se identifica enfermedad estructural en el seguimiento. No obstante, la mortalidad a los 10 años es muy baja (< 1%).

Esta clasificación está basada en pacientes a los que se les ha realizado tiroidectomía total y tratamiento ablativo con  $I^{131}$ , aunque algunos estudios afirman que son igualmente útiles en pacientes con lobectomía o en los que no se ha realizado ablación. Necesita ser validada en la práctica clínica determinando los puntos de corte de Tg de nueva generación, definiendo los hallazgos inespecíficos de imagen y funcionales, y demostrando su utilidad para recomendaciones terapéuticas en el seguimiento.

Así, en los pacientes de riesgo de recurrencia bajo o intermedio y que cumplen criterios de excelente respuesta tras el tratamiento quirúrgico y/o radioyodo, la recomendación sería realizar determinación de Tg, siempre acompañada de AcTg cada 12-24 meses. No es necesario realizar estimulación de Tg y tampoco hay indicación clara de realizar una ecografía cervi-

cal de control. El nivel deseable de TSH a largo plazo es 0,5-2 mUI/ml, excepto en aquellos pacientes de alto riesgo inicial en lo que durante 5 años mantendremos una TSH  $< 0,1$  mUI/ml.

Situación aparte presentan aquellos pacientes (de bajo riesgo de recidiva) a los que solo se les ha realizado una lobectomía o no han recibido tratamiento con radioyodo. En esta situación, el nivel de Tg que discrimina entre tejido tiroideo y recurrencia es desconocido, pero una elevación progresiva de dicho nivel debe hacernos sospechar la presencia de enfermedad.

En los pacientes con respuesta bioquímica incompleta (tras tiroidectomía total y tratamiento con radioyodo), el nivel de TSH deseable sería entre  $< 0,1$  o entre 0,1-0,5 mUI/ml, según el riesgo de recurrencia. Habría que realizar una determinación de Tg basal cada 6 meses (con especial atención a la tendencia de la misma), ecografía anual y aquellas pruebas de imagen que consideremos indicadas. El seguimiento en los pacientes con respuesta indeterminada se realizaría de forma similar.

En los pacientes con respuesta estructural incompleta, se recomienda realización de Tg semestral, pruebas de imagen, además del tratamiento más adecuado según la enfermedad que presenten.

Por tanto, a la hora de decidir el seguimiento y el tratamiento de un paciente con CDT a largo plazo es importante conocer perfectamente las características del tumor, su riesgo de recurrencia inicial, estudiar y reclasificar los pacientes según la respuesta a los tratamientos realizados y valorar individualmente el riesgo/beneficio en un equipo multidisciplinar.

## COMENTARIOS A LAS GUÍAS: COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

Tanto la guía ATA como la británica definen el estado libre de enfermedad de forma similar. Difieren en la definición de P/R con bajo volumen de enfermedad cervical y en la indicación de tratamiento empírico con radioyodo pero sin contradicciones entre ambas. La guía británica enumera las diferentes pruebas de imagen y funcionales que se pueden realizar en la P/R y la guía americana es más concreta en la

recomendación de las diferentes pruebas en situaciones concretas, utilizando niveles de corte de Tg e indicaciones más precisas que la británica. Las dos guías incluyen la estratificación dinámica pero la guía americana lo hace de una manera más extensa e incluyendo esta clasificación en las decisiones de seguimiento a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16: 109-42.
- Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-122.
- Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods—strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27: 701-12.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Fonen 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.
- Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77: 132-8.
- Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2610-5.

---

# CIRUGÍA DE METÁSTASIS

J.M. Alcalde Navarrete

---

## INTRODUCCIÓN

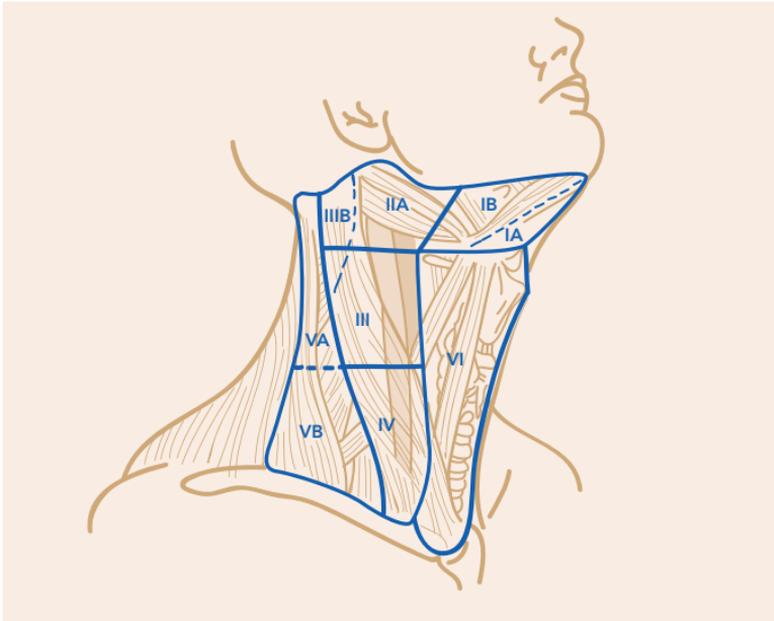
La cirugía de las metástasis en el seguimiento de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides se centra principalmente en la afectación ganglionar del compartimento central (nivel VI) o de las regiones laterales del cuello, compartimento lateral o niveles II-IV, aunque cuando tratamos quirúrgicamente recidivas ganglionares en ocasiones ampliamos la cirugía al nivel VII o mediastino anterior hasta el tronco braquiocefálico y/o al nivel V del cuello o región espinal (Fig. 1).

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Como señala la ATA, cualquier cirugía inicial de las metástasis ganglionares debe realizarse con criterio de cirugía compartimental, es decir, incluir todos aquellos ganglios de ese compartimento.

Cuando la enfermedad ganglionar constituye una enfermedad recurrente limitada al cuello de acuerdo con la guía BTA, la cirugía con intención curativa es el tratamiento de elección (2+ C)<sup>(1-4)</sup>. La misma guía señala, no obstante, que en aquellos casos en los que existe enfermedad recurrente en el cuello, con un volumen de enfermedad bajo y una progresión lenta puede realizarse también un seguimiento evolutivo del paciente como alternativa a la cirugía (4D).

Antes de realizar la cirugía de las metástasis ganglionares sobre todo del compartimento central hay que tener en cuenta diferentes aspectos de la enfermedad que incluyen la existencia de cirugía ganglionar previa en el mismo compartimento, la localización precisa anatómicamente de los ganglios, su



**FIGURA 1.** Niveles ganglionares cervicales (ATA).

confirmación mediante estudio citológico, la existencia de lesión recurrencial previa homo o contralateral, y las posibles secuelas de la reintervención quirúrgica, principalmente por el riesgo del nervio recurrente, de hipoparatiroidismo permanente o la morbilidad asociada en abordajes cérvico-torácicos para metástasis mediastínicas.

La ATA señala que la reintervención del compartimento central debería incluir al menos los espacios pretraqueal y prelaríngeo así como uno de los subcompartimentos para-traqueales.

Técnicamente hay una gran diferencia entre la reintervención en las regiones laterales del cuello, niveles II-V o del espacio tiroideo y compartimento central.

La cirugía ganglionar de las recidivas en la región lateral del cuello incluso cuando existe antecedente de cirugía ganglionar a ese nivel, presenta una baja morbilidad. La fibrosis originada

por la cirugía previa dificulta, pero no de forma importante, la disección de la vena yugular interna y, en general, no supone un mayor riesgo para la disección del nervio espinal en el nivel II. Algo más complicada es la cirugía de las recidivas en el nivel V si incluimos todo el tejido ganglionar, por la disección precisamente del nervio espinal, pero en el trayecto entre su salida del músculo esternocleidomastoideo y la entrada en el músculo trapecio.

Sin embargo, la cirugía ganglionar en el compartimento central supone reintervenir un área anatómica mucho más compleja y por tanto como señala la ATA, hay que considerar otros factores asociados. En esta reintervención quirúrgica cada caso es diferente y depende mucho de los planos anatómicos incluidos en la cirugía tiroidea inicial. En relación a la morbilidad, es diferente reintervenir la región paratraqueal cuando ya existe una exéresis ganglionar previa de ella o si no se ha realizado previamente vaciamiento ganglionar del compartimento central. A pesar de la posibilidad de monitorizar el nervio recurrente, la experiencia del cirujano es fundamental para localizar el nervio en un área lo más próxima posible al mediastino y, a partir de ahí, seguir su disección de forma ascendente hacia la región tiroidea, donde va a apreciarse una fibrosis mucho mayor.

En lo que respecta a la región pretraqueal y prelaríngea, los riesgos son mucho menores al no existir estructuras importantes que puedan originar secuelas. Es posible incluir parte o toda la musculatura prelaríngea sin secuelas funcionales significativas.

La situación más complicada es cuando existe una parálisis del nervio recurrente contralateral al espacio recurrential en el que existe la metástasis ganglionar. En este caso hay que valorar cuidadosamente el riesgo de generar una parálisis recurrential bilateral, respecto al beneficio de la exéresis ganglionar y la seguridad de que no exista más enfermedad a distancia.

A este respecto, la ATA señala que en aquellos casos en los que se realiza una cirugía ganglionar compartimental

por recidiva, el descenso de la cifra de Tg basal se observa entre el 60 y 90% de los casos y solo en un 30-50% se va a observar una cifra de Tg inapreciable tras la cirugía, sin poder predecir además en qué casos se va a visualizar el mayor descenso.

No obstante, la mayoría de las series de estudios señalan que la cirugía ofrece un alto porcentaje de desaparición de enfermedad estructural o al menos diagnosticable.

En cuanto al riesgo de hipoparatiroidismo también depende de la situación previa a la reintervención quirúrgica. Lógicamente, la cirugía de la región paratraqueal pone en riesgo la viabilidad de la glándula paratiroides inferior homolateral aunque probablemente el beneficio de la cirugía sea mayor que la secuela de un hipoparatiroidismo.

Cuando la enfermedad recidiva en la vía aerodigestiva superior y es refractaria a otros tratamientos, la ATA señala que, si es técnicamente posible la cirugía debe realizarse si hay una evidencia moderada de su beneficio. En general, en estos casos el tratamiento quirúrgico va acompañado de tratamiento radiometabólico o de radiación externa.

Los principios que deben regir esta cirugía según la ATA son la exéresis macroscópica de la enfermedad conservando la máxima funcionalidad del órgano. Esta prioridad no siempre es posible porque existen situaciones muy diferentes en la infiltración de la vía respiratoria que pueden requerir desde una resección parcial central o lateral de la tráquea hasta una resección segmental con anastomosis termino-terminal. Más complicada es además la cirugía con invasión del esófago, pudiendo llegar a ser necesaria la realización de una laringofaringectomía o su ampliación a una esofaguectomía.

La decisión de llevar a cabo esta cirugía mutilante es difícil y debe ser tomada teniendo en cuenta todos los condicionantes tanto oncológicos como de calidad de vida.

Respecto a la posible cirugía de metástasis en otros órganos a distancia, solo es posible en casos seleccionados y valorando cuidadosamente otras alternativas de tratamiento.

## COINCIDENCIAS DE LA BTA Y ATA

Ambas guías coinciden en que la re-exploración quirúrgica y posible tratamiento complementario radiometabólico es el método preferido en el tratamiento de las metástasis ganglionares tanto en el compartimento central como en las regiones laterales. No obstante, en los casos en los que la enfermedad afecta por proximidad o invasión al mediastino o a la vía aerodigestiva superior la opción quirúrgica debe ser estudiada individualmente.

La ATA señala también la importancia de los antecedentes del paciente en relación a la morbilidad previa o condicionada por la cirugía de las recidivas, destacando en este sentido la afectación recurrencial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery*. 1988; 104: 954-62.
2. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1998; 82: 375-88.
3. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma showing postoperative recurrence to the central neck. *World J Surg*. 2011; 35: 767-72.
4. Uchida H, Imai T, Kikumori T, Hayashi H, Sato S, Noda S, et al. Long-term results of surgery for papillary thyroid carcinoma with local recurrence. *Surg Today*. 2013; 43: 848-53.



---

# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA LOCAL CON RADIOYODO

M. Mitjavila Casanovas

---

## INTRODUCCIÓN

La detección de metástasis ganglionares después del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides es la manifestación más frecuente de recurrencia de la enfermedad.

Utilizando la estratificación dinámica del riesgo, un paciente con afectación ganglionar después de la terapia inicial se corresponde con una respuesta estructural incompleta, lo que supone una modificación en el riesgo del paciente con un incremento que varía dependiendo del riesgo inicial. Un paciente de bajo riesgo según la ATA que muestra en la estratificación dinámica una respuesta estructural incompleta pasa de un 3% a un 13% de riesgo de recidiva, mientras que un paciente con riesgo intermedio según la ATA pasará de un riesgo de recidiva del 18% al 41%. El grupo de pacientes con respuesta estructural incompleta a la terapia es el que muestra un peor pronóstico, en el seguimiento a 7 años solo un 15% alcanzará el estado de no evidencia de enfermedad, en un 37% persistirá enfermedad estructural y el bajo número de muertes ocurridas en el CDT pertenecen a este grupo.

La decisión de cómo tratar a un paciente con recidiva/persistencia ganglionar es un reto ya que no existen estudios prospectivos aleatorizados con seguimiento a largo plazo que permitan tomar decisiones basadas en la evidencia. La decisión terapéutica debe tomarse en un equipo multidisciplinar y debe considerarse el contexto global del paciente (edad,

comorbilidades y situación clínica que condicione la expectativa de vida), número, tamaño y localización de los ganglios patológicos, así como factores biológicos que nos informan sobre la agresividad del tumor.

### RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Ante una recidiva/persistencia de afectación ganglionar los tratamientos posibles son cirugía, terapia metabólica con  $^{131}\text{I}$ , radioterapia o terapias locales como la alcoholización/radiofrecuencia. No podemos olvidar que en un grupo de pacientes muy seleccionados el tratamiento más adecuado será "esperar y ver".

En pacientes que entiendan muy bien el riesgo de su situación clínica, que tengan una carga tumoral muy baja, un crecimiento muy lento de la afectación y con un seguimiento estrecho (con ecografía de alta definición en manos expertas, niveles de tiroglobulina suprimida/estimulada con técnicas sensibles, y anticuerpos antitiroglobulina) puede tomarse una actitud de "esperar y ver", y actuar de forma activa en caso de progresión.

La resección quirúrgica con intención curativa es el tratamiento de elección para la recidiva ganglionar macroscópica, tanto en la ATA como en la guía británica. Tras la cirugía se administra terapia adyuvante con  $^{131}\text{I}$  en caso de que se haya demostrado avidéz tumoral por el yodo, para "consolidar" el tratamiento quirúrgico o cuando no se consigue un RO (cirugía incompleta). En pacientes en los que el diagnóstico de la recidiva/persistencia de afectación ganglionar se ha realizado mediante ecografía y el rastreo corporal diagnóstico con  $^{123/131}\text{I}$  ha sido negativo no tiene cabida la terapia adyuvante con  $^{131}\text{I}$ .

En pacientes con un pequeño volumen tumoral y con contraindicaciones para tratamiento quirúrgico, el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  puede ser la primera opción.

Los pacientes con enfermedad progresiva en cuello no candidatos a cirugía, y que no responden al radioyodo, deberán tratarse con radioterapia externa (EBRT). Cuando la afectación locorregional compromete el tracto aéreo-diges-

tivo debe tenerse una actitud terapéutica más agresiva tanto quirúrgica como adyuvante ( $^{131}\text{I}$ /radioterapia).

Para la elevación de TSH necesaria para el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se recurrirá a la deprivación hormonal. No existe evidencia suficiente para recomendar el estímulo con rhTSH en pacientes en los que la administración de  $^{131}\text{I}$  tiene fines terapéuticos. El uso de rhTSH queda reservado a pacientes con comorbilidades que contraindican el hipotiroidismo o con enfermedad hipofisaria que no consiguen elevación de TSH endógena.

Respecto a la dosis de  $^{131}\text{I}$  a administrar, hay que considerar que un paciente con respuesta incompleta estructural a la terapia inicial no es un paciente de bajo riesgo. La actividad a administrar suele calcularse mediante una dosis empírica fija que oscila entre 100-150 mCi, no estando contemplada la dosis de 30 mCi.

Una vez decidido el tratamiento individualizado para cada paciente se seguirán los controles establecidos (imagen, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina) para valorar la respuesta al tratamiento y volver a establecer la reestadificación dinámica del riesgo de recurrencia.

## COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

En la situación de recidiva/recurrencia locorregional y la terapia radiometabólica con  $^{131}\text{I}$  no encontramos discrepancias ni divergencias entre la ATA y la BTA, siendo la ATA más extensa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.

3. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 1941-59.
4. 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.
5. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: 441-6.
6. Tarasova VD, Tuttle RM. A risk-adapted approach to follow-up in differentiated thyroid cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2016; 7(1). Disponible en: [www.rmmj.org.il](http://www.rmmj.org.il)
7. Urken ML, Milas M, Randolph GW, Tufano R, Bergman D, Bernet V, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: A multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. *Head Neck*. 2015; 37: 605-14.

# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA SISTÉMICA CON RADIOYODO

J. Arbizu, B. García

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de metástasis a sistémicas en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides es infrecuente (alrededor de un 15%), aunque en el 50% de los casos se presentan al diagnóstico. Generalmente se localizan en pulmón (50%), hueso (25%), en pulmón y hueso de forma combinada (20%), siendo otras localizaciones como pleura, cerebro o el hígado más inusuales (5%)<sup>(1)</sup>. Los pacientes con evidencia de metástasis a distancia activas con capacidad de incorporar <sup>131</sup>I son susceptibles de tratamiento con radioyodo. El tratamiento con radioyodo puede definirse como **adyuvante** en pacientes intervenidos quirúrgicamente por la presencia de enfermedad tumoral con posible enfermedad residual y un riesgo aumentado de recidiva, o **terapia activa** en aquellos con enfermedad metastásica viable. La remisión completa de la enfermedad metastásica se alcanza en aproximadamente un tercio de los pacientes, por lo que el enfoque terapéutico en este escenario va dirigido a la eficacia terapéutica asumiendo una toxicidad tolerable<sup>(2)</sup>.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Estimulación de los niveles de TSH

La eficacia del tratamiento depende de la captación y vida media efectiva del radioyodo en el tumor, lo cual está relacionado con la intensidad y duración del estímulo de TSH<sup>(2,3)</sup>.

La supresión de L-T4 durante 3-4 semanas, con o sin administración de triyodotironina en la cuarta semana, continúa

siendo, por el momento, la opción mayoritaria para el tratamiento de la enfermedad metastásica<sup>(4,5)</sup>.

La utilización de **tirotropina alfa o TSH recombinante humana (rhTSH)** como recomendación para todos los pacientes con enfermedad metastásica no se encuentra establecida actualmente, y resulta controvertida debido a la descripción de casos de distrés respiratorio agudo en pacientes con enfermedad tumoral locorregional, o déficits neurológicos en algún paciente con metástasis cerebrales. Sin embargo, en una revisión reciente no se observaron diferencias entre la supresión del tratamiento con L-T4 y la administración de rhTSH en relación con la respuesta terapéutica al tratamiento con radioyodo en pacientes con enfermedad avanzada<sup>(3)</sup>. Sin embargo, en pacientes con depresión o enfermedad psiquiátrica grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad sistémica sensible a la retirada de la medicación, en ancianos o en niños, es aconsejable utilizar la rhTSH<sup>(4-7)</sup>.

### **Actividad de <sup>131</sup>I por tratamiento y actividad total acumulada**

La actividad del radioyodo a administrar en cada tratamiento viene definida por el tipo de intención terapéutica (adyuvante o tratamiento de enfermedad metastásica activa), así como por las características del paciente (edad, función renal) y la toxicidad desarrollada. Por tanto resulta imprescindible la evaluación clínica del paciente, del hemograma y de la función renal para la programación de un tratamiento con radioyodo. En general, la actividad a administrar es empírica o estándar con unos rangos que varían de acuerdo con el tipo del tratamiento y las características del caso. El cálculo de la dosis a partir de estudios de dosimetría, bien mediante imagen o determinación sanguínea de los niveles de <sup>131</sup>I, resulta especialmente deseable en niños y ancianos (mayores de 70 años), así como en pacientes en los que se prevén múltiples tratamientos.

La eficacia del tratamiento con radioyodo está relacionada con la dosis de radiación administrada al tumor y la radiosens-

sibilidad del tejido tumoral que es mayor en sujetos jóvenes con metástasis de pequeño tamaño de carcinomas papilares o foliculares bien diferenciados con una elevada captación de  $^{131}\text{I}$  y baja actividad en el PET de 18F-FDG.

El rango de actividad en el tratamiento **adyuvante** es amplio y oscila entre los 3,7 y 5,5 GB (100-150 mCi). El objetivo es alcanzar la mínima dosis efectiva, teniendo en cuenta que la dosis letal para el tumor es necesariamente mayor que la dosis efectiva para destruir el tejido tiroideo remanente<sup>(4-7)</sup>.

En el caso de la **terapia activa** de la enfermedad tumoral el objetivo es administrar la máxima actividad permisible para maximizar la probabilidad de controlar el tumor. En estos casos la actividad oscila entre los 3,7 y 5,5 GB (100-150 mCi)<sup>(5)</sup>, o actividades iguales o superiores a 7,4 GB (200 mCi)<sup>(4,6,7)</sup> en las metástasis a distancia, dependiendo de su localización y extensión, así como de las características de los pacientes (edad inferior, igual o superior a 70 años, función renal). Cuando la actividad programada supera los 7,4 GBq (200 mCi), o los 5,5 GBq (150 mCi) en pacientes mayores de 70 años, se puede sobrepasar la dosis máxima tolerable a tejido. En estos casos el estudio de la dosimetría puede resultar beneficioso para evaluar la dosis a tejidos. La intención de la dosimetría es el cálculo de la dosis máxima segura para órganos como pulmón (riesgo de fibrosis) y médula ósea (toxicidad hematológica). La dosis absorbida generalmente aceptada para destruir con eficacia la enfermedad tumoral es  $\geq 80$  Gy, mientras que el umbral de dosis absorbida en sangre para evitar la mielotoxicidad es  $\leq 2$  Gy<sup>(6,7)</sup>. Sin embargo, la dosimetría no informa sobre otros tipos de toxicidad o sobre la probabilidad de respuesta terapéutica. Para ello resulta necesario un análisis de curvas de probabilidad de control tumoral y de toxicidad en tejido sano para unas determinadas dosis de irradiación pero, desgraciadamente, estos análisis no se encuentran disponibles para el carcinoma diferenciado de tiroides. Por tanto, se planea administrar la máxima actividad dentro del rango de lo razonable para la curva de toxicidad del tejido normal, con la esperanza de

que sea suficientemente alta en la curva de probabilidad de control tumoral.

La **periodicidad** con la que se administran los tratamientos con  $^{131}\text{I}$  se ha establecido entre 4-8 meses durante los 2 primeros años, dependiendo del desarrollo de toxicidad y la respuesta terapéutica según las guías EANM y SNM<sup>(6,7)</sup>, o cada 6-12 meses según las guías ATA o BTA<sup>(4,5)</sup>, mientras la enfermedad continúe concentrando radioyodo. En general, la eficacia terapéutica se alcanza con actividades acumuladas por debajo de los 22,2 GBq (600 mCi). Algunos grupos han establecido de forma arbitraria el límite de **actividad acumulada** en 22,2 GBq (600 mCi), aunque hay una extensa experiencia de administración de actividades superiores sin una toxicidad claramente definida. No obstante, sí parece prudente que la decisión de administrar un nuevo tratamiento por encima de una actividad total de 2,2 GBq se deba individualizar. Aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de desarrollo de una tumoración primaria por efecto de la radioterapia con  $^{131}\text{I}$ , la probabilidad es muy escasa y, por tanto, no requiere de un programa de cribado de una segunda tumoración primaria<sup>(4)</sup>. El tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se evitará o retrasará en pacientes que estén dando lactancia, y se suspenderá tras el tratamiento. Asimismo, las pacientes en edad de concebir evitarán el embarazo durante los 6 a 12 meses posteriores al tratamiento<sup>(4)</sup>. En los hombres sometidos a numerosos tratamientos de radioyodo debe considerarse el riesgo de infertilidad, aunque la infertilidad permanente es infrecuente.

La administración de **litio y derivados del ácido retinoico** para incrementar la retención de  $^{131}\text{I}$  en la célula tumoral se ha empleado en algunos casos, aunque la evidencia resulta insuficiente para establecer una recomendación<sup>(4,5)</sup>.

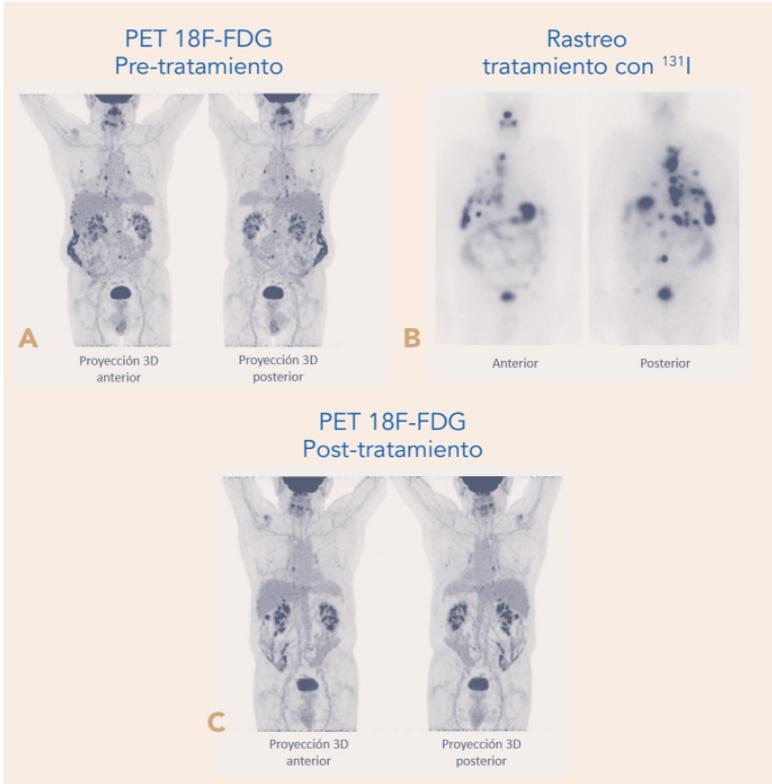
### **Variaciones según la localización de la enfermedad metastásica**

La **enfermedad pulmonar micrometastásica** o diseminada no es susceptible de tratamiento quirúrgico y debe ser tra-

tada mediante la administración de  $^{131}\text{I}$  mientras mantenga la capacidad de concentrar radioyodo y haya una respuesta clínica. Las lesiones macroscópicas responden peor al tratamiento con radioyodo por lo que es necesario demostrar la respuesta clínica (disminución de las cifras de tiroglobulina y/o el tamaño o índice de crecimiento estructural de las lesiones). En el caso de lesiones macroscópicas únicas debe considerarse en primer lugar la resección quirúrgica. En algunos pacientes el pretratamiento con glucocorticoides facilita el control del desarrollo de edema<sup>(4-7)</sup>.

La opción o secuencia terapéutica en las **metástasis óseas** (cirugía, radioterapia externa, radioyodo, embolización, etc.) va a depender del riesgo de producirse fracturas patológicas o complicaciones neurológicas por compresión, del grado de dolor óseo y de la avidez por el radioyodo. La cirugía debe ser la primera opción cuando las lesiones sean resecables, ya que mejora la supervivencia en pacientes que no presentan otras metástasis extraesqueléticas a distancia<sup>(4)</sup>. El tratamiento con radioyodo mejora sintomáticamente, estabiliza la enfermedad y aumenta la supervivencia, aunque rara vez resulta curativo (especialmente cuando la afectación es extensa)<sup>(4,5)</sup>. En general, las lesiones metastásicas óseas únicas tienen mejor pronóstico y respuesta al tratamiento que las multifocales. No obstante, dependiendo de la sintomatología clínica y la situación del paciente debe considerarse un tratamiento multidisciplinar que incluya la administración de radioterapia externa u otros tratamientos focales. Durante la estimulación de TSH y la administración de radioyodo es aconsejable añadir un tratamiento profiláctico de la inflamación y el dolor con glucocorticoides<sup>(4-7)</sup>.

En las **lesiones cerebrales** es preferible iniciar el tratamiento mediante la extirpación quirúrgica (si es posible) o la radioterapia externa seguida de la administración de radioyodo. Durante la preparación del paciente para el tratamiento con radioyodo (estimulación de TSH) y tras la administración se recomienda una profilaxis con glucocorticoides<sup>(4-7)</sup>.



**FIGURA 1.** Carcinoma papilar, variante folicular, de tiroides con afectación a distancia (ósea, pleural y ganglionar). En el estudio PET con 18F-FDG realizado en abril 2015 (A) se observó progresión ósea, pleural y ganglionar mediastínica de la enfermedad (tiroglobulina 2.704 ng/ml). El rastreo corporal realizado tras la administración de 205 mCi de <sup>131</sup>I en mayo de 2015 (B) muestra una elevada captación en las lesiones descritas en el estudio PET. En el PET con 18F-FDG tras el tratamiento (C) se aprecia una respuesta metabólica parcial (tiroglobulina 1.358 ng/ml).

## COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

Las nuevas guías ATA y BTA, así como las guías de las sociedades europea y americana de medicina nuclear, coinciden en la indicación de la administración de radioyodo en la enfermedad avanzada como primera línea de tratamiento tras

la cirugía ya que disminuye el riesgo de muerte y el riesgo de recidiva. En ocasiones, el tipo de metástasis y su localización requiere un tratamiento concomitante multidisciplinar (cirugía, radioterapia externa, tratamientos focales, etc.).

Un aspecto destacable de las guías BTA en relación al tratamiento de la enfermedad metastásica es la toma de decisiones personalizada atendiendo a las características del tumor y la situación clínica del paciente. No obstante, las guías BTA son más rígidas en cuanto a la actividad empírica de radioyodo a administrar sin aportar evidencias que apoyen dicha sugerencia. Sin embargo, las guías ATA así como las de la EANM y SNM resultan más flexibles y admiten actividades altas adaptadas a las características y situación de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev.* 2013; 34: 439-55.
2. Pryma DA, Mandel SJ. Radioiodine therapy for thyroid cancer in the era of risk stratification and alternative targeted therapies. *J Nucl Med.* 2014; 55: 1485-91.
3. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Potential use of recombinant human thyrotropin in the treatment of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2013; 19: 139-48.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 1-133.
5. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
6. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med.* 2012; 53: 1633-51.

7. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 1941-59.

---

# MANEJO DEL PACIENTE METASTÁSICO. TRATAMIENTO CON TÉCNICAS NO QUIRÚRGICAS

C. Zafón Llopis

---

## INTRODUCCIÓN

El manejo del cáncer diferenciado de tiroides metastásico supone un reto terapéutico. A pesar de que en esta situación raramente se consigue la erradicación total del tumor, en los últimos años disponemos de nuevas herramientas que han demostrado respuestas parciales o la estabilización de la enfermedad. La priorización en el uso de estas alternativas de tratamiento no está del todo consensuada. La guía ATA (C16)<sup>(1)</sup> establece el orden jerárquico siguiente:

- Tratamiento quirúrgico de la enfermedad loco-regional en casos potencialmente curables.
- <sup>131</sup>I en tumores yodo-sensibles.
- Radioterapia externa u otras modalidades de tratamientos locales.
- Mantener la supresión de la TSH en casos de enfermedad estable o en lenta progresión y asintomáticos.
- Terapias sistémicas con inhibidores tirosina kinasa (ITK).

La guía apunta también que en ciertas circunstancias el tratamiento con ITK o la inclusión del paciente en ensayos clínicos puede ser preferible antes de la radioterapia externa.

Por su parte, la guía BTA (12.1)<sup>(2)</sup> posiciona también la cirugía de las recidivas y la terapia con <sup>131</sup>I como las modalidades de elección siempre que sean factibles. En tercer lugar, la radioterapia externa puede ser una buena actitud en ciertos

casos, sin olvidar que en aquellos tumores de crecimiento lento y que no producen síntomas, la observación activa puede ser la mejor alternativa.

En el presente capítulo haremos referencia al término “otras modalidades de tratamiento local” (MTL) como aquellas opciones terapéuticas no quirúrgicas y con efecto no sistémico excluyendo, de manera consciente, la radioterapia que merece un capítulo aparte. Especialmente para la guía ATA<sup>(1)</sup> las MTL constituyen una alternativa a tener en cuenta en la enfermedad metastásica y pueden contemplarse como una opción eficaz justo después de descartar la cirugía y el <sup>131</sup>I y aplicables antes de los ITK. La guía ATA<sup>(1)</sup> incluye entre estas terapias las ablaciones térmicas, tanto la radiofrecuencia como la crio-ablación, la quimio-embolización, la ablación con etanol y la ablación con láser. Todas estas técnicas se caracterizan por ser tratamientos de aplicación local, mayoritariamente percutánea, con mínimos efectos secundarios y con una evidencia creciente sobre su eficacia en el control de la enfermedad localizada y en el retraso en el inicio de la medicación sistémica.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

La indicación principal de las MTL radicaría en el tratamiento de las recidivas loco-regionales, especialmente adenopatías metastásicas, pero también lesiones tumorales en lecho tiroideo, y en M1 a distancia igualmente localizadas (pulmón, hígado, hueso, etc.).

### Enfermedad loco-regional

**Inyección percutánea de etanol (IPE):** la guía ATA (C20)<sup>(1)</sup> considera esta técnica como alternativa en casos de recidivas locales ganglionares aunque los estudios realizados incluyen un número limitado de pacientes y con un tiempo de seguimiento no demasiado prolongado. En la mayoría de los casos se incluyeron pacientes que ya habían sido intervenidos y tratados con <sup>131</sup>I, con demostración citológica de afectación metastásica ganglionar loco-regional y sin enfermedad a distancia conocida.

La ablación con radiofrecuencia (ARF) (C21)<sup>(1)</sup> cuenta con un número creciente de estudios publicados en los últimos años. Su mayor indicación se encuentra en el tratamiento de enfermedad local (preferentemente en ganglios linfáticos metastásicos) con elevado riesgo quirúrgico, generalmente debido a intervenciones previas o cuando el paciente se muestra contrario a cirugías adicionales. Dada la evidencia actual, no parece una alternativa generalizada a la opción quirúrgica cuando esta sea posible. La ablación con láser cuenta con mucha menos evidencia.

La guía británica<sup>(2)</sup> no menciona las MTL más allá de la radioterapia como alternativa en la recidiva loco-regional.

Recientemente se han publicado dos meta-análisis que analizan la eficacia del tratamiento con ARF o con IPE en recurrencias locales. En el primer estudio se incluyeron 270 pacientes con 415 lesiones tratados con ARF o IPE<sup>(3)</sup>. La desaparición total del nódulo tratado se observó en cerca del 70% de los casos con ARF y del 55% de los IPE. Aunque con un periodo de seguimiento corto, no hubo recidivas en el grupo ARF y fue del 2,4% en el grupo IPE. El segundo meta-análisis incluyó 189 pacientes con 255 lesiones tratadas todas ellas con ARF y alcanzó resultados similares con reducciones significativas tanto del volumen como del diámetro mayor de los focos tumorales<sup>(4)</sup>.

### **M1 a distancia**

Según la guía ATA<sup>(1)</sup>, las MTL pueden ser una alternativa de aplicación previa a las terapias sistémicas, cuando las M1 individuales son sintomáticas o suponen un riesgo elevado de complicaciones locales. También pueden utilizarse en aquellos casos en que se constate la progresión de una única lesión en el contexto de enfermedad controlada mediante terapia sistémica. Las principales indicaciones las encontraríamos en pacientes en situación clínica muy pobre como alternativa a la cirugía, después de repetidas cirugías en la misma localización o cuando el paciente se muestra contrario a intervenciones adicionales.

La ARF se ha utilizado para el tratamiento de M1 de diferentes localizaciones. En lesiones hepáticas diversos trabajos han demostrado su eficacia aunque existe poca casuística cuando se trata de M1 procedentes de cáncer de tiroides. Lo mismo ocurre en el caso de M1 pulmonares, en donde las M1 de la mayoría de pacientes tratados proceden de tumores no tiroideos. De manera genérica, se aconseja el tratamiento con ARF para aquellas lesiones inferiores a 3 cm, sin invasión de tejidos blandos ni mediastínica y que no estén en contacto con grandes vasos. En M1 óseas líticas de cáncer de tiroides, la asociación de crioblación y cementoplastia ha sido reportada como prometedora.

LA guía BTA<sup>(2)</sup> menciona la posibilidad de tratamiento como la embolización o la ablación térmica en metástasis óseas solitarias que no responden a <sup>131</sup>I. También propone su uso en casos seleccionados cuando hay un número limitado de M1 de otras localizaciones, citando como posibilidades terapéuticas la ARF y la embolización. Finalmente menciona la ARF como tratamiento paliativo en casos de grave afectación local para mejorar el estridor u otros síntomas.

El consenso español para el manejo de pacientes con cáncer de tiroides avanzado menciona la ARF, la IPE y la embolización como posibles herramientas terapéuticas locales y establece que la elección de tratamientos locales dependerá del número de lesiones, la masa tumoral y la viabilidad técnica<sup>(5)</sup>.

### COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

- Las MTL pueden ser una modalidad terapéutica a tener en cuenta en casos de recidivas locales y en ciertas M1 a distancia.
- Las MTL son estrategias terapéuticas de efecto local y con mínimos efectos secundarios.
- La guía ATA es más explícita en sus posibles indicaciones mientras que la guía BTA apenas las posiciona.
- Su empleo debería ir después del fracaso o imposibilidad del rescate quirúrgico de la lesión y la ablación tumoral con <sup>131</sup>I.
- Las MTL pueden considerarse alternativa terapéutica de la radioterapia externa en ciertas situaciones.

- Según la guía ATA su uso podría preceder o combinarse con los tratamientos sistémicos con ITK.
- Aunque no se dispone de una gran experiencia, las dos MTL con mayor evidencia científica son la inyección percutánea de etanol y la ablación con radiofrecuencia, ofreciendo esta última, a tenor de lo publicado, unos resultados discretamente mejores.
- La limitada bibliografía publicada ofrece resultados aceptables con porcentajes de reducción de la lesión superiores al 60% y de desaparición en torno al 50-70% en casos de recidivas loco-regionales.
- La experiencia es todavía más limitada en casos de M1 a distancia, cuyas publicaciones se limitan a experiencias clínicas aisladas.
- A partir de los trabajos publicados hasta la fecha, los posibles criterios para su aplicación en casos de enfermedad recurrente loco-regional podrían ser:
  - Demostración previa mediante citología de recidiva tumoral.
  - Número de lesiones no superior a 3-4.
  - Ausencia de enfermedad metastásica a distancia.
  - No indicación quirúrgica por riesgo elevado o negativa del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
3. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016; 26: 420-8.

4. Zhao Q, Tian G, Kong D, Jiang T. Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39: 909-16.
5. Riesco-Eizaguirre G, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63: e17-24.

---

# EL PACIENTE REFRACTARIO A RADIOYODO. TERAPIA SISTÉMICA

J. Aller Pardo

---

## INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN DE REFRACTARIEDAD A IODO 131

El pronóstico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, incluso en presencia de enfermedad metastásica a distancia con avidez por el radioyodo, es habitualmente favorable. Por ello se considera al tratamiento con yodo 131 (<sup>131</sup>I) la herramienta fundamental en este contexto. No obstante, durante el seguimiento, aproximadamente una tercera parte de los casos con metástasis pierde la capacidad de captar yodo y en otros, la enfermedad progresa a pesar de una adecuada captación. Estos pacientes presentan habitualmente un pronóstico mucho peor, con una supervivencia media de entorno a 3 años, si bien, existen casos puntuales de progresión muy lenta con supervivencias prolongadas<sup>(1,2)</sup>.

Antes de considerar a un paciente refractario al radioyodo, debe existir la seguridad de que este tratamiento se ha administrado de forma óptima y, sin embargo, no ha sido efectivo. Es fundamental asegurar la presencia de un adecuado estímulo de TSH, el riguroso cumplimiento de la dieta pobre en yodo antes de la administración y descartar la presencia de contaminación por yoduros (ej., contrastes yodados) determinando incluso la yoduria si es preciso. Sentadas estas bases, los principales criterios propuestos para la definición de la refractariedad a <sup>131</sup>I son los siguientes, si bien no están exentos de cierta controversia (ver anexo 1)<sup>(1,4)</sup>:

- a) **Ausencia de captación de radioyodo** en el rastreo tras la primera dosis ablativa, en presencia de enfermedad estructural evidente por otras técnicas de imagen.
- b) **Pérdida de la capacidad para concentrar radioyodo** en tumores que previamente mostraron captación del mismo (en presencia de enfermedad estructural evidente y tras asegurar ausencia de contaminación por yoduros).
- c) **Heterogeneidad en la captación de  $^{131}\text{I}$** , con presencia de lesiones sin avidéz por el mismo.
- d) **Progresión de la enfermedad** independientemente de la presencia o no de captación de radioyodo.

El acuerdo en torno a estos cuatro criterios ha conseguido un consenso relativamente amplio en la comunidad científica, si bien todos son objeto de apreciaciones/matices por parte de múltiples expertos: ¿es suficiente con la ausencia de captación en el rastreo realizado tras dosis diagnóstica? ¿es oportuno el tratamiento combinado con radioyodo junto a otras alternativas terapéuticas en pacientes con evidencia de heterogeneidad en la captación del mismo? ¿cuál es la mejor definición de progresión? ¿qué periodo de tiempo debe transcurrir entre el tratamiento y la progresión para considerar a un tumor refractario al radioyodo? ¿12 meses? ¿18 meses?...<sup>(4)</sup>.

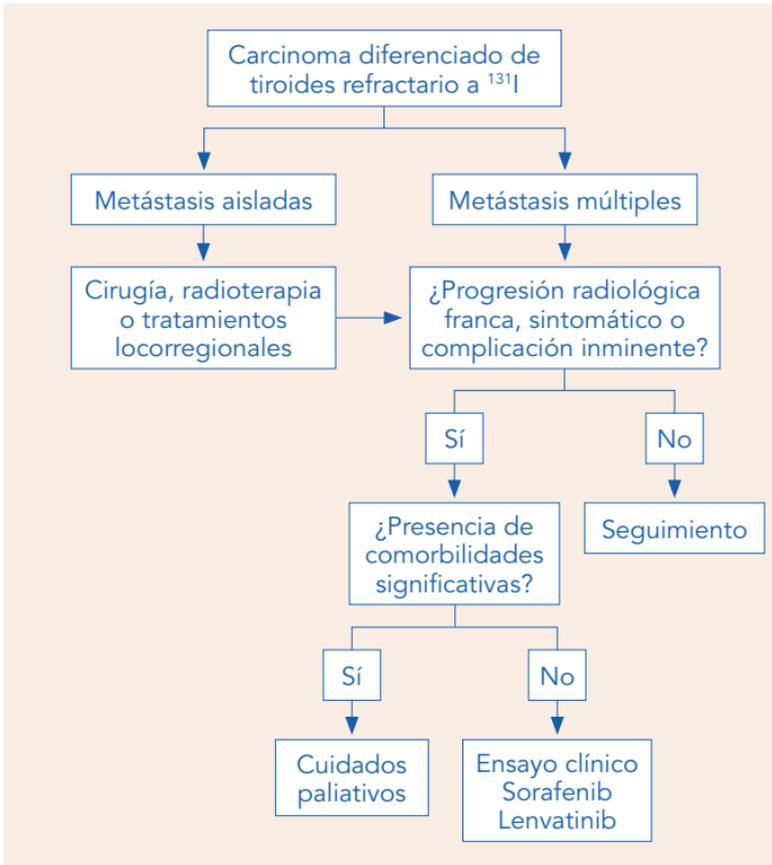
Asimismo, algunos autores han propuesto criterios adicionales para la definición de refractariedad al  $^{131}\text{I}$  que no gozan de consenso unánime, pero que, en diversas series, se han asociado a una peor respuesta a este tratamiento. Entre ellos, destacan: a) la persistencia de enfermedad tras alcanzar una dosis total acumulada  $\geq 600$  mCi, independientemente de la persistencia de captación y la respuesta a los tratamientos previos; b) la presencia de una elevada captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en el FDG-PET, independientemente de la captación de  $^{131}\text{I}$ ; y c) la presencia de enfermedad locoregional muy voluminosa e infiltrante al diagnóstico que impide una resección completa/casi completa y condiciona la persistencia de enfermedad macroscópica significativa tras la cirugía<sup>(4)</sup>.

## **TERAPIA SISTÉMICA EN EL PACIENTE REFRACTARIO A RADIOYODO. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS**

Diversas terapias sistémicas han mostrado beneficios en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides refractario al radioyodo en determinados contextos. Este beneficio es evidente en términos de supervivencia libre de progresión frente a placebo en dos ensayos clínicos fase III randomizados con sorafenib y lenvatinib<sup>(5,6)</sup>. Asimismo se ha demostrado reducción significativa y duradera del volumen tumoral en un porcentaje variable de pacientes de ambos ensayos<sup>(5,6)</sup> y en series/ensayos más pequeños con quimioterapia<sup>(7)</sup> u otras terapias dirigidas<sup>(1)</sup>. No obstante, salvo en un análisis de subgrupos<sup>(6)</sup>, estos tratamientos no han demostrado mejoría de la supervivencia global<sup>(1)</sup> (si bien el diseño de los estudios, que permitía el tratamiento con el fármaco en investigación tras la progresión a placebo dificulta este aspecto) ni se ha evaluado, hasta la fecha, de forma adecuada y en un número relevante de pacientes su impacto sobre la calidad de vida.

En este contexto, la consideración de un paciente como refractario al radioyodo no implica necesariamente la oportunidad de **iniciar un nuevo tratamiento sistémico**. La decisión debe tomarse de forma individualizada, basada en la opinión del experto y las preferencias del paciente convenientemente informado. Es por tanto especialmente importante que dichos pacientes sean atendidos por especialistas con amplia experiencia en el manejo del cáncer de tiroides y de las terapias sistémicas disponibles<sup>(1,2)</sup>.

Como norma general, no se debe iniciar tratamiento sistémico en pacientes con cáncer refractario asintomáticos, con enfermedad estable o muy lentamente progresiva en los que la evaluación clínica, bioquímica, histológica y radiológica no hace previsible una rápida progresión ni el desarrollo de complicaciones clínicamente significativas<sup>(1,3)</sup>. En aquellos casos en los que la progresión se produzca a expensas de una o pocas lesiones, accesibles a cirugía o tratamientos locorregionales, las guías recomiendan el empleo de estos antes del inicio de un tratamiento sistémico<sup>(1-3)</sup>. Asimismo, otros factores como la edad



**FIGURA 1.** Algoritmo de decisión de tratamiento con ITKs en el paciente con cáncer de tiroides refractario a <sup>131</sup>I. (Modificado de ref. 3).

del paciente, la presencia de comorbilidades y su previsible expectativa de vida, deben ser tenidos en cuenta<sup>(1,3)</sup> (Fig. 1).

**Sorafenib** ha demostrado un beneficio en supervivencia libre de progresión de 5 meses frente a placebo (estudio DECISION: 10,8 vs 5,8 meses, HR 0,59,  $p < 0,0001$ ) en primera línea en pacientes con cáncer de tiroides refractario a <sup>131</sup>I en progresión. En este estudio se observaron un 12,2% de respuestas radiológicas objetivas parciales y ninguna completa.

Un porcentaje no despreciable de pacientes presentó efectos secundarios que condicionaron la necesidad de interrumpir (66,2%), disminuir la dosis (64,3%) o suspender el fármaco (18,8%). Los principales efectos secundarios con sorafenib fueron síndrome mano-pie, diarrea y astenia<sup>(5)</sup> (ver anexo 2).

**Lenvatinib** ha demostrado un beneficio en supervivencia libre de progresión de 14,7 meses frente a placebo en pacientes con cáncer de tiroides refractario a <sup>131</sup>I en progresión (estudio SELECT: 18,3 vs 3,6 meses, HR 0,21,  $p < 0,0001$ ) tanto en primera como en segunda línea tras tratamiento con otro inhibidor de VEGFR (15,1 vs 3,6 meses, HR 0,22,  $p < 0,0001$ ). Asimismo, el tratamiento se acompañó de respuestas radiológicas objetivas en el 64,8% de los pacientes con un pequeño número de respuestas completas. Un elevado porcentaje de pacientes presentó efectos secundarios que condicionaron la necesidad de interrumpir (82,4%), disminuir la dosis (67,8%) o suspender el fármaco (14,2%). Los principales efectos secundarios con lenvatinib fueron hipertensión, astenia y pérdida de peso<sup>(6)</sup> (ver anexo 2).

No existen estudios que comparen frente a frente ambos fármacos en la misma población de pacientes. Las principales características y resultados de ambos estudios están disponibles de forma resumida en la tabla 1. A día de hoy, no existen criterios que permitan seleccionar el paciente ideal para cada una de las terapias, y ninguna de las guías proporciona orientación alguna al respecto<sup>(1,2)</sup>. La elección del tratamiento deberá realizarse atendiendo a las características del paciente de acuerdo con las poblaciones incluidas en los estudios, fundamentalmente en cuanto al estado de progresión de la enfermedad, sintomatología de la enfermedad, interés en obtener una respuesta radiológica objetiva, potencial perfil de efectos secundarios y contraindicaciones en cada caso. El anexo 3 recoge recomendaciones generales de despistaje y manejo de los efectos adversos más comunes del tratamiento con inhibidores de tirosina kinasas en cáncer de tiroides.

La decisión de cuándo **suspender el tratamiento sistémico** con inhibidores de tirosina kinasas es igualmente comple-

**TABLA 1.** Comparativa principales características y resultados de los ensayos clínicos SELECT y DECISION.

	SELECT	DECISION
Diseño	Fase III doble ciego	Fase III doble ciego
Tratamientos	Lenvatinib 24 mg/d vs placebo	Sorafenib 400 mg/12 h vs placebo
N (aleatorización)	392 (2:1)	417 (1:1)
<b>Principales características basales</b>		
% Mujeres	49	52,2
Mediana edad (años)	63	63
Histología:		
% Papilar	51,0	56,3
% Folicular	19,1	7,7
% Hürthle	17,8	17,7
% Pobrementado diferenciado	12,0	9,6
Tratamiento previo antiVEGF/VEGFR	23,7%	0% (No permitido)
<b>Principales resultados</b>		
Mediana SLP (experimental vs control) HR (IC 95%)	18,3 m vs 3,6 m HR 0,21 (0,14-0,31) p < 0,0001	10,8 m vs 5,8 m HR 0,59 (0,45-0,76) p < 0,0001
TRO (RC+RP) (experimental vs control)	64,8% vs 1,5%	12,2% vs 0,5%
Mediana SG (experimental vs control) HR (IC 95%)	NA vs NA HR 0,73 (0,50-1,07) p 0,10	NA vs 36,5m HR 0,88 (0,63-1,24) p 0,23

ja. Las guías de la *American Thyroid Association* (ATA) recomiendan mantener el tratamiento mientras se estime que se

está obteniendo un beneficio del mismo que compensa los posibles efectos secundarios. Así, contemplan proseguir con el mismo en casos de progresión radiológica lenta, tras una respuesta previa, si los efectos secundarios son manejables, y suspenderlo únicamente en caso de toxicidad inaceptable o progresión franca<sup>(1)</sup>.

Hasta la disponibilidad de terapias dirigidas con indicación aprobada en cáncer de tiroides, la **quimioterapia**, con distintos esquemas, basados fundamentalmente en doxorubicina, se ha acompañado de algunas respuestas radiológicas parciales y supervivencias libres de progresión variables, de unos pocos meses, en series de pequeño tamaño sin brazo comparador<sup>(7)</sup>. En la actualidad, ambas guías consideran la quimioterapia una opción únicamente para algunos cánceres de tiroides refractarios pobremente diferenciados, rápidamente progresivos, sintomáticos, no controlables con otros tratamientos, incluidas las terapias dirigidas<sup>(1,2)</sup>.

La presencia de **enfermedad metastásica ósea** supone un reto de manejo en pacientes con cáncer de tiroides refractario al radioyodo, dada la elevada frecuencia de eventos óseos (fractura, dolor, complicaciones neurológicas...) tras el diagnóstico de metástasis en esta localización. En el caso de enfermedad mono u oligometastásica, las técnicas locorregionales (radioterapia externa, cirugía, ablación por radiofrecuencia...) son probablemente los tratamientos de elección<sup>(1,2)</sup>. En el caso de enfermedad metastásica ósea difusa, la terapia sistémica (terapias dirigidas, quimioterapia) no siempre consigue el control. En otros tumores, el empleo de **bifosfonatos** (fundamentalmente ácido zoledrónico) o denosumab ha demostrado alivio sintomático y retraso en la aparición de eventos óseos. Si bien la evidencia disponible en cáncer de tiroides es muy escasa, parece razonable el empleo de estas estrategias en pacientes con enfermedad metastásica ósea difusa sintomática o en progresión. En este caso los pacientes deben realizar una evaluación dental exhaustiva antes del comienzo del tratamiento y controles periódicos de función renal (bifosfonatos) y calcemia (bifosfonatos y denosumab) durante el mismo<sup>(1,2)</sup>.

No existe evidencia suficiente que permita establecer la periodicidad más oportuna con la que deben ser administrados estos tratamientos ni la superioridad de denosumab sobre bifosfonatos en cáncer de tiroides.

### **COMENTARIO FINAL. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LAS GUÍAS ATA (*American Thyroid Association*) Y BTA (*British Thyroid Association*)**

El tratamiento del cáncer de tiroides refractario al radioyodo es una de las áreas en las que más avances se han producido en los últimos años. Las últimas ediciones de las guías recogen estos avances de forma desigual, con mucho más detalle en la guía de la ATA, que ha visto la luz con posterioridad, cuando la publicación de los dos ensayos fase III con terapias dirigidas ya estaba disponible<sup>(1)</sup>.

Ambas guías pasan 'de puntillas' por la definición de refractariedad al radioyodo, limitándose a enumerar los principales criterios sin entrar en un análisis profundo de la evidencia que soporta cada uno de ellos<sup>(1,2)</sup>. Se echa especialmente en falta un pronunciamiento respecto al tan traído y tan llevado límite arbitrario de los 600 mCi, que goza de muy escasa evidencia que lo soporte.

Ambas guías coinciden asimismo en el reconocimiento de las dificultades existentes para la decisión de iniciar terapia sistémica con inhibidores de tirosina kinasas, y recomiendan que, si es posible, dicho tratamiento se administre bajo el paraguas de ensayos clínicos o la supervisión de equipos multidisciplinares con gran experiencia en cáncer de tiroides refractario y su tratamiento<sup>(1,2)</sup>. La guía americana recoge la posibilidad de tratamiento en segunda, tercera o sucesivas líneas con otras terapias dirigidas, que, a pesar de no disponer de indicación aprobada por las agencias reguladoras, han mostrado beneficios en ensayos fase II y pequeñas series de pacientes<sup>(1)</sup>.

La quimioterapia es relegada a un papel secundario en ambas guías, únicamente para pacientes con tumores pobremente diferenciados, rápidamente progresivos, sintomá-

ticos, no controlables con otros tratamientos, o cuando las terapias dirigidas no están disponibles<sup>(1,2)</sup>. Asimismo, tanto la guía americana como la británica recogen la posibilidad de tratamiento de los tumores con mutaciones en BRAF con inhibidores potentes de BRAF (vemurafenib, dabrafenib...) y la posibilidad de tratamiento reinductor de la expresión de NIS (importador de yodo y sodio) con inhibidores de MEK (ej. selumetinib) como prometedoras, pero contemplan su uso únicamente en el contexto de ensayos clínicos<sup>(1,2)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
3. Riesco-Eizaguirre G, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63: e17-24.
4. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 356-8.
5. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384: 319-28.
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New Eng J Med*. 2015; 372: 621-30.
7. Albero A, López JE, Torres A, de la Cruz L, Martín T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23: R71-84.

**ANEXO 1. Criterios de refractariedad a  $^{131}\text{I}$ .****Criterios 'establecidos' de refractariedad a  $^{131}\text{I}$** 

Ausencia de captación en rastreo corporal total tras tratamiento inicial con dosis ablativa ( $> 30$  mCi) en pacientes con evidencia radiológica de enfermedad persistente

Pérdida de la capacidad para concentrar  $^{131}\text{I}$  en rastreo corporal total en tumores que sí presentaban inicialmente avidéz por  $^{131}\text{I}$

Captación heterogénea de  $^{131}\text{I}$  con presencia de lesiones que no captan o han perdido la capacidad para captar  $^{131}\text{I}$

Progresión de la enfermedad independientemente de la presencia o no de captación de radioyodo

**Otros posibles criterios**

Ausencia de captación en rastreo corporal total tras dosis diagnóstica en pacientes con evidencia radiológica de enfermedad persistente

Presencia de enfermedad persistente tras dosis acumulada  $\geq 600$  mCi

Elevada captación de FDG en FDG-PET, independientemente de la presencia o no de captación de radioyodo

Presencia de enfermedad locorregional voluminosa e infiltrante que condiciona la persistencia de resto tumoral macroscópico muy significativo tras la cirugía

**ANEXO 2.** Efectos adversos más frecuentes de inhibidores de tirosina kinasas en cáncer de tiroides refractario de acuerdo con los estudios SELECT y DECISION.

SORAFENIB		
	Cualquier grado	Grado $\geq 3$
Síndrome mano-pie	76,3%	20,3%
Diarrea	68,6%	5,8%
Alopecia	67,1%	–
Rash	50,2%	4,8%
Astenia	49,8%	5,8%
Pérdida de peso	46,9%	5,8%
Hipertensión arterial	40,6%	9,7%
Anorexia	31,9%	2,4%
Mucositis	23,2%	1,0%
Prurito	21,3%	1,0%
Náusea	20,8%	–
LENVATINIB		
	Cualquier grado	Grado $\geq 3$
Hipertensión arterial	67,8%	41,8%
Diarrea	59,4%	8,0%
Astenia	59,0%	9,2%
Anorexia	50,2%	5,4%
Pérdida de peso	46,4%	9,6%
Náusea	41%	2,3%
Mucositis	35,6%	4,2%
Síndrome mano-pie	31,8%	3,4%
Proteinuria	31%	10,0%
Vómitos	28,4%	1,9%
Cefalea	27,6%	2,7%

**ANEXO 3.** Estrategia de detección y manejo recomendada para los efectos adversos más comunes en pacientes con cáncer de tiroides tratados con inhibidores de tirosina kinasas (*Modificado de ref. 1*).

Toxicidad	Estrategia de detección y manejo recomendada
Hipertensión	Monitorización frecuente de tensión arterial desde el primer día de tratamiento, especialmente durante las primeras 8 semanas. Tratamiento precoz de la hipertensión arterial, preferiblemente con calcioantagonistas y/o inhibidores del sistema renina/angiotensina.
Toxicidad cutánea y cutáneo-mucosa	Advertencia al paciente sobre posibles complicaciones cutaneomucosas (mucositis, síndrome mano-pie, fotosensibilidad...). Educación y medidas higiénicas preventivas. Entrevista detallada periódica.
Astenia	Educación y medidas preventivas (promoción de actividad física regular). Entrevista detallada periódica. Explorar la posibilidad de síndrome depresivo.
Anorexia y pérdida de peso	Entrevista detallada y exploración física periódica. Educación y medidas higienicodietéticas. Instauración de tratamiento con suplementos nutricionales si pérdida de peso significativa.
Diarrea	Entrevista detallada periódica. Educación y medidas dietéticas. Instauración de tratamiento con antidiarreicos.
Hepato-toxicidad	Evaluación periódica de pruebas de función hepática, especialmente en las primeras 8 semanas de tratamiento. En caso de toxicidad hepática significativa, habitualmente es necesaria la disminución de dosis.
Cardio-toxicidad	ECG previo al inicio del tratamiento y periódico posteriormente. No iniciar o detener tratamiento en caso de QTc > 480 ms. Ecocardiograma electivo pero especialmente indicado en pacientes con antecedentes cardiológicos, hipertensión, clínica de insuficiencia cardiaca o tratamiento con sunitinib.
Hipotiroidismo	Evaluación periódica de los niveles de TSH. Ajuste de dosis si es preciso.
Nefro-toxicidad	Evaluación periódica de niveles de creatinina y presencia de proteinuria.
Toxicidad hematológica	Hemograma periódico.

# MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL CÁNCER DE TIROIDES

G. Riesco-Eizaguirre

---

## INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión según el NIH (Instituto Nacional de Salud de EEUU) es una aproximación emergente dirigida al tratamiento y prevención de las enfermedades teniendo en cuenta la variabilidad individual en los genes, el ambiente y el estilo de vida de cada paciente. Esta aproximación permitirá a los médicos e investigadores predecir con mayor precisión cuáles son las mejores estrategias de tratamiento y prevención de una enfermedad para determinados grupos de individuos. Esto contrasta con la forma convencional de aproximación terapéutica del “uno para todos”, en el que las estrategias se diseñan para el paciente medio, sin tener tanto en cuenta las diferencias entre pacientes. El término medicina de precisión se superpone al de medicina personalizada, concepto este último acuñado previamente al de precisión pero que ha caído en desuso para evitar la confusión de pensar que se diseña un tratamiento específico para cada individuo. En 2015, el presidente de los EEUU anunció que parte del presupuesto del 2016 iría destinado a financiar una iniciativa del NIH para investigar cómo aplicar la medicina de precisión en diferentes áreas de la salud, muy especialmente en el campo de la investigación del cáncer. Para este objetivo se realizará un estudio que reclutará un millón de voluntarios procedentes de diversas áreas de la salud. Por tanto, es de prever que el cáncer de tiroides se beneficie de esta forma de aproximarse a los pacientes en función de los factores genéticos, ambientales y de estilo de vida de cada individuo.

En la última década ha habido avances muy importantes en nuestra comprensión de los mecanismos genéticos del cáncer de tiroides que nos han permitido conocer mucho mejor la etiopatogenia de esta enfermedad y nos ofrece nuevas herramientas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Este proceso está avanzando de manera muy rápida y recientemente, el proyecto para descifrar el atlas del genoma del cáncer humano (TCGA) nos ha llevado a identificar de forma exhaustiva y casi completa las alteraciones genéticas implicadas en el carcinoma papilar de tiroides<sup>(1)</sup>. De hecho, debido a su relativa simplicidad genética, el carcinoma papilar de tiroides se considera uno de los cánceres humanos mejor caracterizados desde el punto de vista genético. Además, aunque de forma más limitada, también disponemos del genoma de las formas más agresivas del cáncer de tiroides, como del carcinoma pobremente diferenciado y del carcinoma anaplásico<sup>(2)</sup>. Fruto de estos nuevos conocimientos genéticos, podemos dilucidar el impacto que tendrán en el manejo del cáncer de tiroides. La guía ATA 2015, en su sección D titulada “Direcciones futuras de investigación”, propone una serie de recomendaciones directamente relacionadas con la medicina de precisión que condicionará el manejo clínico de nuestros pacientes en el futuro<sup>(3)</sup>. En este capítulo resumiremos los aspectos concretos del manejo de la enfermedad que se pueden beneficiar de la medicina de precisión a la luz de los recientes descubrimientos sobre el genoma del cáncer de tiroides (Tabla 1).

## **D2. MEJORAR LOS MARCADORES MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y DIANAS TERAPÉUTICAS**

El progreso en la última década en el conocimiento de los mecanismos genéticos que gobiernan el cáncer de tiroides ha permitido la generación de diversos test genéticos que, con sus limitaciones, han mostrado utilidad clínica en el manejo diagnóstico del nódulo tiroideo (ver capítulo 4) (Tabla 2). Sin embargo, tras el advenimiento de las tecnologías de secuenciación masiva o de nueva generación, se podrán identificar

**TABLA 1.** Retos de la medicina de precisión en el cáncer diferenciado de tiroides.

Retos	Objetivos
Citologías tiroideas indeterminadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir PAAFs y tiroidectomías diagnósticas innecesarias</li> </ul>
Manejo conservador del microcarcinoma y CDT de muy bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discriminar el pequeño número de pacientes con microcarcinomas agresivos</li> <li>• Definir la vigilancia activa durante el seguimiento</li> </ul>
Estratificación inicial del riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo inicial de mortalidad: definir criterios basados en la evidencia con estudios multicéntricos a largo plazo</li> <li>• Riesgo inicial de recurrencia: establecer papel de marcadores genéticos, extensión adenopatías e invasión vascular</li> </ul>
Estratificación dinámica del riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definir categorías de respuesta al tratamiento en pacientes con tiroidectomía total sin ablación y hemitiroidectomía</li> </ul>
Balance de riesgos/beneficio del tratamiento a largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía de las recurrencias locorregionales, dosis ablativa con <sup>131</sup>I, tratamiento supresor con levotiroxina</li> </ul>
Terapias sistémicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrategias de rediferenciación con inhibidores MAPK en ablación adyuvante en pacientes de alto riesgo y en enfermedad metastásica refractaria (selumetinib, dabrafenib)</li> <li>• Niveles sanguíneos farmacológicos de TKI (pazopanib)</li> <li>• Nuevas dianas terapéuticas: vemurafenib (inhibidor BRAFV600E), inmunoterapia</li> </ul>

la mayoría de las alteraciones genéticas en una muestra relativamente pequeña obtenida de la citología tiroidea. Este avance permitirá detectar mutaciones y otras alteraciones

**TABLA 2.** Marcadores moleculares en el cáncer diferenciado de tiroides.

Tipos de marcadores moleculares	Características
<b>Marcadores diagnósticos</b>	
Panel mutacional "Thyroseq"	Alto valor predictivo positivo en citologías indeterminadas. Indicación de tiroidectomía ("rule in"). Varias versiones
Clasificador génico "Affirma"	Alto valor predictivo negativo en citología indeterminada. Descarta tiroidectomía ("rule out")
MicroRNAs	Valor predictivo por definir. Detección en sangre circulante
<b>Marcadores pronóstico</b>	
BRAF (50%)	Sensible, poco específico
TERT (9%)	Específico
Genes de reparación de DNA (p53, CHEK2, PPM1D) (6%)	Específico, por definir
Otros: SCNA (ganancia 1q), microRNAs, perfiles metilación	Por definir

genéticas –determinados perfiles de expresión de genes, microRNAs o marcadores epigenéticos–, con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada con ecografía. Es más, algunas de estas alteraciones genéticas también se pueden detectar en la sangre de los pacientes (p. ej., microRNAs). De esta manera los marcadores moleculares nos permitirán predecir de forma consistente el riesgo de malignidad de las citologías indeterminadas, reduciendo al mínimo la necesidad de repetir PAAFs o hacer tiroidectomías diagnósticas innecesarias a los pacientes. Además, a medida que el coste de estas tecnologías se reduzca, se irán haciendo más coste-eficientes y podrán utilizarse de forma sistemática.

Los marcadores moleculares tendrán también un impacto en el pronóstico del cáncer de tiroides (Tabla 2) y la cuestión central será determinar si ayudarán a mejorar la estratificación de riesgo de recurrencia y de mortalidad. BRAF ha sido uno de los marcadores pronósticos más estudiados y, sin embargo, el impacto clínico de este marcador en la estratificación del riesgo todavía sigue sin estar clara. BRAF, presente en el 50-60% de los carcinomas papilares, es un marcador pronóstico relativamente sensible para predecir riesgo de recurrencia, aunque es poco específico y debe interpretarse en el contexto de otras características clinicopatológicas y genéticas agresivas. Por ejemplo, en pacientes de riesgo intermedio, la asociación de BRAF con ganglios linfáticos metastásicos, extensión extratiroidea, edad > 60 años o TERT, incrementa notablemente el riesgo de recurrencia. Por el contrario, en pacientes de muy bajo riesgo, es decir, con microcarcinomas (tumores < 1 cm unifocales) sin otras características agresivas, la presencia de BRAF incrementa muy poco el riesgo y deben ser tratados como pacientes de muy bajo riesgo. El papel de BRAF en los pacientes de bajo riesgo (tumores 1-4 cm intratiroideos) está siendo evaluado en la actualidad y es posible que este marcador ayude a estratificar a estos pacientes en muy bajo riesgo si son BRAF negativos o en riesgo intermedio si son BRAF positivos<sup>(3)</sup>.

Además de BRAF, estudios recientes han demostrado que existen otras alteraciones genéticas menos frecuentes que parecen ser factores pronósticos más específicos (Tabla 2). Mutaciones en el promotor de TERT, presentes en el 9%, de los pacientes, suponen un notable incremento en el riesgo de recurrencia y mortalidad, especialmente en asociación con BRAF<sup>(4)</sup>. Otras alteraciones todavía menos frecuentes son mutaciones en genes de reparación de DNA. En concreto, se han descrito mutaciones en 8 genes, siendo los más representativos CHEK2, PPMD1 y p53<sup>(1)</sup>. Cada uno por separado representan aproximadamente el 1% de los carcinomas papilares, pero considerados en su conjunto, mutaciones en estos genes de reparación de DNA afectan a un 6% de los

pacientes, y se asocian a un alto riesgo de recurrencia. También, ganancias en el brazo corto 1q, que ocurren en un 15% de pacientes, se asocian a mayor riesgo de recurrencias<sup>(1)</sup>. Por último, alteraciones genéticas novedosas (como nuevos reordenamientos en ALK o NTRK3) y los ya conocidos *drivers* oncogénicos RAS o BRAF, están resultando ser dianas terapéuticas muy prometedoras de fármacos específicos que están siendo objeto de estudio en ensayos clínicos y que se pueden consultar en internet.

En resumen, los marcadores genéticos ayudarán a estratificar mejor los grupos de riesgo para determinar con mayor precisión los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento quirúrgico y postquirúrgico más óptimo. No obstante, se necesitarán realizar estudios prospectivos, randomizados, con seguimientos a largo plazo y a ser posible multicéntricos. Dichos estudios permitirán una medicina de precisión basada en la evidencia que afecte a todas las fases de la enfermedad desde sus inicios en el diagnóstico prequirúrgico hasta el tratamiento de las formas más agresivas.

### **D3. VIGILANCIA ACTIVA EN EL MICROCARCINOMA Y EL CDT DE MUY BAJO RIESGO**

Existe evidencia de que los microcarcinomas papilares de tiroides se pueden manejar con una actitud conservadora no quirúrgica de forma segura en pacientes adecuadamente seleccionados. Esta recomendación, comentada en el capítulo 4 y basada en dos series asiáticas, hace mención expresa a aquellos tumores < 1 cm sin ninguna característica clínico-patológica o genética de agresividad. Incluso va más allá y sugiere incluir tumores mayores de 1 cm siempre y cuando entren en la categoría de muy bajo riesgo. De esta evidencia y de la prevalencia tan elevada de nódulos tiroideos en la población adulta, surge la recomendación de no pinchar los nódulos < 1 cm sin características agresivas adicionales. No obstante, existen dos tipos de preguntas que quedan por resolver en el manejo de estos pacientes. La primera surge de la necesidad de seleccionar adecuadamente a aquellos

pocos pacientes con microcarcinomas que progresan de forma clínicamente significativa. Entre los posibles factores de riesgo están los genéticos, los factores raciales, el embarazo, la edad, el sexo, la localización intraglandular y las características específicas en las pruebas de imagen (ecografía). La segunda pregunta se refiere al manejo de estos pacientes en los que hemos decidido una vigilancia activa. En concreto, quedan por resolver cuestiones como la frecuencia de ecografías tiroideas, el objetivo de TSH sérica y el papel de la tiroglobulina durante el seguimiento, así como establecer criterios claros de indicación quirúrgica que definan qué entendemos por crecimiento significativo de un nódulo o la presencia de signos de sospecha en las adenopatías latero-cervicales. Por último, en la decisión de adoptar esta vigilancia activa en los microcarcinomas deben participar el paciente y sus familiares, preferentemente en el seno de estudios prospectivos que hayan sido aprobados por comités éticos institucionales independientes y que revisen el estudio antes y durante el seguimiento.

#### **D4. ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL RIESGO ÓPTIMA**

Una adecuada estratificación pronóstica de los pacientes representa la esencia de la medicina de precisión. Subdividir a los pacientes en función del riesgo y ofrecerles el tratamiento más adecuado evitando el sobre-tratamiento es un objetivo fundamental. El cáncer diferenciado de tiroides tiene una mortalidad muy baja y una recurrencia relativamente alta. Y aunque disponemos de dos sistemas para predecir ambos resultados –el AJCC/TNM para mortalidad y el sistema ATA para recurrencia–, queda todavía mucho para mejorar la capacidad predictiva de ambos sistemas. En cuanto al primero, dada la baja mortalidad del CDT, se necesitan series muy grandes para establecer criterios predictivos de muerte de forma precisa; de hecho, el sistema AJCC/TNM ha permanecido inalterado en las últimas guías. Entre los criterios que nos ayuden a predecir mortalidad faltan por estudiar variables

como tipos y subtipos histológicos, alteraciones genéticas (un ejemplo prometedor es TERT), estado funcional de las metástasis (captantes al yodo vs captantes de FDG-PET), su localización (pulmón, óseo y cerebral) y efectividad del tratamiento inicial (dosis ablativa con yodo radiactivo). El sistema ATA de recurrencia, en cambio, sí ha sufrido modificaciones en esta guía 2015 con la inclusión de la extensión y número de adenopatías, *status* mutacional (BRAF, TERT) o grado de invasión vascular. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos que demuestren el beneficio clínico de incluir estas variables como predictores de recurrencia.

Una novedad en las guías ATA es la incorporación de la estratificación dinámica del riesgo, es decir, la modificación del riesgo en función de cómo el paciente evolucione y responda al tratamiento (ver capítulos 9 y 10). Sin embargo, los estudios retrospectivos que definieron las cuatro categorías de respuesta al tratamiento (excelente, indeterminada, incompleta bioquímica e incompleta estructural) se centraron exclusivamente en aquellos pacientes que recibieron tiroidectomía total seguida de ablación con yodo radiactivo. Por tanto, se necesitan más estudios para definir adecuadamente las cuatro categorías de respuesta al tratamiento en aquellos pacientes tratados con tiroidectomía total sin ablación o aquellos tratados con hemitiroidectomía. Es más, a dichas definiciones habrá que ir incorporando los nuevos hallazgos moleculares que se determinen en la pieza quirúrgica, sangre y/o biopsias (p. ej., BRAF, TERT) y que ayudarán a guiar la actitud terapéutica más adecuada.

## **D5. MEJORAR NUESTRO CONOCIMIENTO DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO**

Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo, y a ser posible multicéntricos, que determinen los riesgos y beneficios de las distintas modalidades de tratamiento del CDT. La extensión de la tiroidectomía inicial, la cirugía de las recurrencias, la ablación con yodo radiactivo y el tratamiento supresor con levotiroxina son decisiones clínicas que se deben tomar en base a evidencias sólidas que tengan en cuenta los riesgos

y beneficios a largo plazo sobre los pacientes. Por ejemplo, debe hacerse un balance adecuado entre los riesgos cardiovasculares y de osteoporosis del tratamiento supresor a largo plazo y el riesgo de recurrencia de nuestros pacientes. Un tema muy interesante por estudiar es la utilidad clínica de la tiroglobulina estimulada postoperatoria y otros biomarcadores en sangre (microRNAs) que ayuden a discriminar los pacientes de riesgo bajo-intermedio que se beneficien de la ablación con yodo radiactivo de los que no. Además, las guías deben aportar también recomendaciones sobre la información y el consejo en la toma de decisiones que se debe dar a los pacientes y sus familiares, incluyendo el desarrollo de materiales educativos sobre la enfermedad y sus tratamientos.

#### **D8. NUEVAS TERAPIAS SISTÉMICAS EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA REFRACTARIA**

Recientemente, las estrategias de rediferenciación del cáncer de tiroides con el objetivo de reinducir o incrementar la captación de yodo radiactivo han dado un avance significativo. Dos estudios prospectivos piloto han demostrado que inhibidores específicos de la vía MAPK han proporcionado un beneficio clínico evidente en un porcentaje relevante de pacientes con CDT metastásico refractario. El primer estudio, realizado con el inhibidor de MEK selumetinib durante un mes, consiguió incrementar la captación de yodo en 12/20 pacientes con enfermedad refractaria, siendo terapéuticamente eficaz en 5/8 pacientes a los que se administró dosis ablativa tras un estudio dosimétrico lesional<sup>(6)</sup>. En el segundo estudio, realizado con el inhibidor de BRAF dabrafenib durante un mes, consiguió incrementar la captación de yodo en 6/10 pacientes con enfermedad refractaria, con respuesta bioquímica en los seis pacientes y respuesta estructural en 2 pacientes. Estos estudios prometedores se pueden extender a otros grupos de pacientes, como el tratamiento ablativo adyuvante posquirúrgico en los pacientes de alto riesgo y en aquellos con enfermedad metastásica captante al yodo con el fin de incrementar el efecto citotóxico de la radiactividad.

Existen otras áreas de investigación relacionadas con la terapia sistémica que están en constante evolución. Una de ellas es la relación de los niveles sanguíneos alcanzados con los inhibidores de kinasas y la eficacia terapéutica (p. ej., pazopanib) o el impacto de dar dosis continuas o intermitentes (p. ej., pazopanib) que permitirían una mayor individualización del tratamiento limitando los efectos secundarios sin reducir eficacia. Otra estrategia es la posibilidad de utilizar fármacos dirigidos específicamente contra la alteración genética (mutación o translocación), como por ejemplo el vemurafenib, inhibidor kinasa dirigido contra la mutación BRAFv600e pero que respeta la proteína BRAF no mutada, limitando los efectos secundarios. Finalmente, la inmunoterapia utilizando inhibidores de PD-1/PD-L1 está siendo investigada en el CDT refractario, especialmente en aquellos tumores que tienen una alta densidad mutacional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014; 159: 676-90.
2. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016; 126: 1052-66.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
4. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2718-26.
5. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368: 623-32.

---

# PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

M. Moreno Jiménez

---

## INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la radioterapia externa (RT) es mejorar el control locorregional de los pacientes, siendo muy importante identificar los factores clínicos y patológicos de riesgo de recurrencia locorregional. La tasa de recurrencia locorregional en los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado se sitúa en torno al 20% (2,5-58%), y se reduce hasta el 13% (0-30%) cuando los pacientes reciben RT porque tienen factores de mal pronóstico de recurrencia locorregional, datos que proceden de estudios de grupos internacionales, ya que no hay publicados estudios prospectivos randomizados que hayan analizado el papel de la RT en el tratamiento del carcinoma de tiroides debido a que son tumores poco frecuentes, de curso indolente, y con baja tasa de mortalidad, salvo en los tumores indiferenciados<sup>(1)</sup>.

Histológicamente, el cáncer de tiroides se clasifica en tumores bien diferenciados (papilar, folicular, y de células de Hürthle), medulares y anaplásicos, clasificación que se tiene en cuenta al decidir el manejo terapéutico óptimo. La RT puede administrarse como tratamiento exclusivo, adyuvante tras cirugía y/o yodo radiactivo, o como paliativo (para el control de síntomas).

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

A continuación, se detallan las indicaciones de RT en función de las diferentes variedades anatomopatológicas, siguiendo

do guías internacionales (*American Thyroid Association –ATA–*, *British Thyroid Association –BTA–*, y *National Comprehensive Cancer Network –NCCN–*) (Tabla 1).

### 1. Carcinoma papilar, folicular y de células de Hürthle

El tratamiento de elección es la cirugía (tiroidectomía total y vaciamiento cervical) seguida, tras 4-12 semanas, de tratamiento ablativo con  $^{131}\text{I}$ , y terapia supresora con levotiroxina. Si tras cirugía persiste enfermedad macroscópica extensa, es difícil lograr el control de la enfermedad con  $^{131}\text{I}$ . Estos pacientes se pueden beneficiar de RT postoperatoria, así como los pacientes con factores desfavorables, como son los > 45 años con tumor en estadio pT4 (según la clasificación de la AJCC), y aquellos pacientes con tumores que no captan yodo y tienen una tiroglobulina  $\geq 1$  ng/ml. La RT puede ser el tratamiento de elección en tumores irresecables, o como tratamiento de las metástasis a distancia cuando no responden al tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , o el tumor no capta yodo<sup>(2,3)</sup>.

### 2. Carcinoma medular

El tratamiento de elección es tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar ipsilateral del nivel VI, o bilateral del nivel VI y de los niveles II-IV, dependiendo del tamaño tumoral (mayor o menor de 1 cm), y de la afectación ganglionar inicial. Se recomienda la administración de RT adyuvante en pacientes con residuo macro/microscópico, tumor en estadio pT4a, o afectación ganglionar regional extensa o extensión extracapsular. Puede administrarse RT en enfermedad irresecable, y en enfermedad metastásica sintomática<sup>(4)</sup>.

### 3. Carcinoma anaplásico de tiroides

El único tratamiento curativo es la resección quirúrgica completa, pero con frecuencia es irresecable al diagnóstico. La RT mejora el control local, puede mejorar la supervivencia global a corto plazo, y palía síntomas. En enfermedad localmente avanzada resecable, se recomienda realizar tratamiento multidisciplinar combinando cirugía, tratamiento sistémico y RT<sup>(5)</sup>.

**TABLA 1.** Indicaciones de radioterapia externa en cáncer de tiroides, según variedad anatomopatológica (Guías NCCN<sup>1</sup>, ATA<sup>2</sup>, BTA<sup>3</sup>).

#### Carcinoma papilar, folicular, células de Hürthle

- Radioterapia postoperatoria:
  - Paciente > 45 años y estadio pT4a
  - Enfermedad macroscópica/microscópica residual
  - Si tiroglobulina > 1 ng/ml con gammagrafía con radioyodo negativa
- Radioterapia radical
  - En enfermedad irresecable
- Radioterapia paliativa
  - Tratamiento de las metástasis

#### Carcinoma medular

- Radioterapia postoperatoria:
  - Enfermedad macroscópica/microscópica residual
  - Estadio pT4a
  - Afectación ganglionar extensa y/o extensión extracapsular
- Radioterapia radical (combinada o no con tratamiento sistémico)
  - En enfermedad irresecable
- Radioterapia paliativa
  - Tratamiento de las metástasis

#### Carcinoma anaplásico

- Radioterapia postoperatoria:
  - En enfermedad localmente avanzada resecable
- Radioterapia radical (combinada o no con tratamiento sistémico)
  - En enfermedad irresecable
- Radioterapia paliativa
  - Tratamiento de las metástasis

<sup>1</sup>NCCN V 1.2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).

<sup>2</sup>Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.

<sup>3</sup>Perros P, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-122.

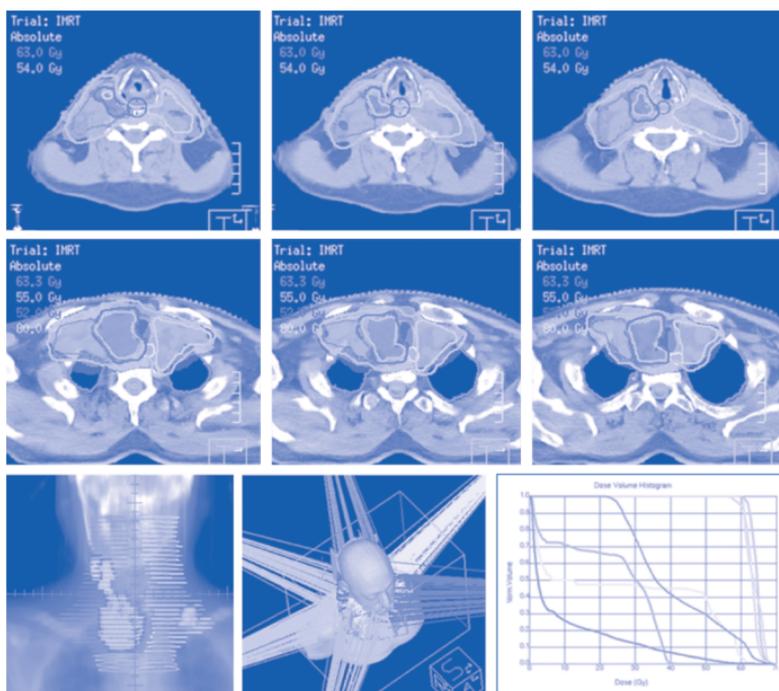
## TÉCNICA DE RADIOTERAPIA Y TOLERANCIA

El procedimiento de RT comienza con la inmovilización del paciente en decúbito supino, en posición reproducible y confortable, mediante una mascarilla de material termoplástico. Seguidamente, se realiza una TAC para simulación virtual y planificación guiada por ordenador, delimitando los volúmenes diana tumorales, y los órganos a riesgo (médula espinal, glándulas salivales, laringe, pulmones). Puede emplearse técnica de radioterapia conformada tridimensionalmente (RTC-3D), o más sofisticadas como la IMRT (Radioterapia con intensidad modulada), que logran una mejor conformación de la dosis sobre los volúmenes tumorales, respetando al máximo posible la dosis administrada sobre los órganos sanos circundantes, para poder elevar la dosis de radioterapia por encima de 50 Gy, minimizando la probabilidad de efectos adversos<sup>(6)</sup>.

En RT adyuvante, el volumen de tratamiento debe incluir el lecho quirúrgico posttiroidectomía, y los niveles ganglionares III-IV-VI-V. Si existe extensión extracapsular ganglionar, se deben incluir también las cadenas ganglionares supraclaviculares y mediastínicas superiores. En RT sobre enfermedad irreseccable, el volumen se delimita empleando pruebas de imagen (Fig. 1).

La dosis recomendada en el carcinoma papilar/folicular/medular en las zonas de bajo riesgo de recurrencia (regiones ganglionares no afectadas) es 54 Gy; 60 Gy en zonas de alto riesgo de enfermedad residual microscópica (lecho quirúrgico tiroideo, región tráqueo-esofágica, y nivel VI ganglionar); y 66-70 Gy para enfermedad residual macroscópica o márgenes quirúrgicos positivos. Los órganos limitantes de dosis más importantes son médula espinal (< 45 Gy-50 Gy), esófago (50-60 Gy), y glándulas parótidas (< 25 Gy). Se recomienda emplear fraccionamiento convencional (2 Gy/fracción), 5 días/semana. En tratamientos paliativos, tanto la dosis total como la dosis por fracción pueden ser variables, siendo lo más frecuente 30 Gy en 10 fracciones.

Los efectos adversos agudos más frecuentes derivan de irradiar piel y mucosas: mucositis (20% grado 3), radiodermatitis (10% grado 3), y disfagia (15% grado 3). El manejo suele



**FIGURA 1.** Imágenes de IMRT radical en paciente de 59 años diagnosticado de carcinoma anaplásico de tiroides irrecable con afectación ganglionar local regional.

ser conservador, empleándose tratamientos tópicos para la radiodermatitis, analgésicos/antiinflamatorios, y soporte nutricional (puede requerir sonda nasogástrica). Como secuelas, están hiperpigmentación en la zona irradiada, fibrosis cervical, xerostomía, estenosis esofágica y/o traqueal, y linfedema submentoniano, complicaciones infrecuentes con IMRT.

**COMENTARIO**

En cáncer de tiroides diferenciado, Brierley y cols. publicaron una revisión retrospectiva de 729 pacientes con cáncer de tiroides papilar y folicular tratados con cirugía y/o yodo radiactivo y/o RT. Con media de seguimiento de 11 años, la supervivencia global causa-específica a 10 años fue 37%, y la

supervivencia libre de recurrencia local a 10 años 84,9%. Esta última mejora con  $^{131}\text{I}$  en pacientes que no son de bajo riesgo ( $\geq 45$  años, estadio I). La RT mejora la supervivencia libre de recurrencia local a 10 años (85,4% vs 95,9%,  $p=0,003$ ), pero no la supervivencia causa-específica en  $< 60$  años; mientras que en pacientes de alto riesgo ( $> 60$  años, con extensión extratiroidea, pero sin enfermedad macroscópica residual) mejora tanto la supervivencia global causa específica a 10 años (81% vs 64,4%,  $p=0,04$ ), como la supervivencia libre de recurrencia local a 10 años (86,4% vs 65,7%,  $p=0,01$ )<sup>(2)</sup>. La experiencia en el carcinoma de células de Hürtle es escasa. En 2003, Foote y cols. publicaron una revisión retrospectiva de 18 pacientes tratados con RT, 5 como tratamiento adyuvante, 7 como rescate de recurrencia irresecable, y 6 como tratamiento paliativo por enfermedad metastásica. En la mayoría de los pacientes, la RT previno la recurrencia<sup>(3)</sup>.

Schwartz y cols. publicaron una revisión de 34 pacientes con cáncer medular avanzado de tiroides (Estadio IVa-c) con cirugía y RT postoperatoria. La supervivencia libre de recurrencia local de la enfermedad a 5 años fue 87%, y la supervivencia global 56%, con RT 60 Gy/30 fracciones sobre enfermedad macroscópica, y 50,5 Gy si el paciente era metastásico<sup>(4)</sup>.

En carcinoma anaplásico de tiroides, Kebebew y cols. publicaron un análisis de 516 pacientes obtenidos de la base de datos SEER, de los cuales 63% recibió RT, siendo la supervivencia global a 1 año 80,7%. La RT postoperatoria y edad  $< 60$  años predijeron de forma independiente menor mortalidad causa-específica<sup>(5)</sup>.

En conclusión, la RT mejora el control locorregional en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciados con alto riesgo de recurrencia tras cirugía y/o  $^{131}\text{I}$ . La RT adyuvante está indicada según la ATA en pacientes  $> 45$  años con extensión extratiroidea tras cirugía, y con probabilidad elevada de presentar enfermedad macro/microscópica residual, y en pacientes con enfermedad residual en los que la reintervención quirúrgica o el  $^{131}\text{I}$  no vayan a ser eficaces; y según la BTA, en pacientes con extensión extratiroidea o enfermedad

macroscópica residual, o en enfermedad residual o recurrente que no responde al <sup>131</sup>I. Las recomendaciones de la NCCN son similares. La técnica IMRT es segura, efectiva y menos tóxica que la RTC-3D. En las situaciones más desfavorables, puede combinarse RT con tratamientos sistémicos (quimioterapia, fármacos frente a nuevas dianas terapéuticas). La RT como tratamiento exclusivo queda reservada a un enfoque paliativo de la enfermedad en pacientes con metástasis óseas, cerebrales, compresión medular, o recurrencias locales irresecables que comprometan estructuras vitales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fussey JM, Crunkhorn R, Tedla M, Weickert MO, Mehanna H. External beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review. *Head Neck*. 2016; 38(Suppl 1): E2297-305.
2. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63: 418-27.
3. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hürthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 1067-72.
4. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang KK, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer—local disease control in the modern era. *Head Neck*. 2008; 30: 883-8.
5. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005; 103: 1330-5.
6. Brierley J, Rumble R, Warde P, Panel MotIIE. The role of IMRT in thyroid cancers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Oct 29 [Education and Information 2013] Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No: 21-3-8 [Education and Information 2013]. 2013.



---

# CASOS ESPECIALES

---



---

# MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

A. Rego-Iraeta, P.F. Catalina, P. Sánchez-Sobrino

---

## BREVE INTRODUCCIÓN

Se denomina microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) a todo carcinoma papilar de tiroides (CPT) que presenta un tamaño igual o inferior a 1 cm de diámetro.

La prevalencia de MPT es elevada; en series de autopsias de población general fallecida por causas no relacionadas con patología tiroidea varía entre un 6-35%, dato que contrasta con la ausencia de morbi-mortalidad de estos tumores a lo largo de la vida en los sujetos que los portaron.

Con mucha frecuencia el diagnóstico de MPT se produce de forma incidental, bien sea en el análisis anatómico-patológico de una pieza de tiroidectomía realizada por patología benigna, o bien tras realizar la PAAF de un nódulo detectado en una prueba de imagen cervical. Pocas veces el MPT tiene una presentación no incidental y debuta clínicamente con una adenopatía cervical o con metástasis a distancia.

En el manejo del MPT se debe tener presente los siguientes datos: tras la cirugía, la mortalidad de estos tumores es prácticamente cero (< 1%), las tasas de recurrencia locorregional (2-6%) y a distancia (1-2%) son también bajas. Se sospecha que este excelente pronóstico se debe más a la naturaleza indolente del MPT que a la eficacia del tratamiento. A esta conclusión se ha llegado gracias a los estudios de vigilancia activa del MPT realizados en Japón, en los que se han conseguido resultados pronósticos similares a los conseguidos por el tratamiento activo. Por otro lado, el riesgo de complicaciones permanentes que la cirugía tiroidea conlleva, se ha

estimado no inferior al 1-3%, incluso en manos de cirujanos experimentados (Leboulleux y cols.).

La guía de la *British Thyroid Association* (BTA) de 2014 dedica un capítulo completo (n° 8) a la revisión del MPT. La guía de la *American Thyroid Association* (ATA) de 2015, no contiene un apartado específico para el MPT, y lo maneja de acuerdo a su Sistema general de Estratificación de riesgo. La BTA 2014 comenta además en su capítulo 2, que existen “situaciones de incertidumbre” en el manejo del CT en general y del MPT en particular, que requieren una toma de decisiones individualizada en el marco de un equipo multidisciplinar.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Indicación de PAAF en nódulos < de 1 cm

Con carácter general, no se recomienda la PAAF diagnóstica en los nódulos tiroideos menores de 1 cm. En caso de que presenten alta sospecha ecográfica de malignidad deben ser siempre puncionados cuando tengan evidencia de EET o adenopatías sospechosas de malignidad.

### Cirugía tiroidea

La hemitiroidectomía es la opción terapéutica suficiente en el caso de MPT unifocal e intratiroideo y en ausencia de factores de riesgo como: antecedente de irradiación cráneo-cervical previa, CT familiar o afectación ganglionar cervical clínica.

En los casos restantes se aconseja implícitamente la tiroidectomía total (MPT multifocales, con EET, asociados a CT familiar no medular o con afectación ganglionar cervical clínica).

### Disección profiláctica del compartimento central cervical

La disección profiláctica del compartimento central no resulta necesaria en el MPT, salvo que haya evidencia de EET.

Los MPT con afectación ganglionar cervical clínicamente evidente requieren disección terapéutica de los compartimen-

tos ganglionares afectados junto con disección profiláctica del compartimento central.

### **Tratamiento con radioyodo**

Esta medida solo concierne a los casos en los que se ha realizado una tiroidectomía total previa. Si se ha realizado solo hemitiroidectomía y por alguna circunstancia se está planteando la posibilidad de ablación con radioyodo, debe considerarse antes la totalización de la cirugía.

Para los MPT intratiroides (sean uni o multifocales) que no presentan características de riesgo, no es necesario realizar ablación con radioyodo tras la cirugía.

La ablación con radioyodo se recomienda siempre ante la presencia de EET grosera o de metástasis a distancia.

La tabla 1 resume las indicaciones de ablación de la BTA (Capítulo 9) y de la ATA (R 51).

### **Seguimiento tras el tratamiento inicial del MPT**

Este es el aspecto más controvertido en el manejo del MPT, ya que, a falta de evidencia clínica, no existe un acuerdo unánime acerca de cuáles deben ser los parámetros y la frecuencia de seguimiento de los pacientes con MPT (ver apartado Convergencias y divergencias).

### **Seguimiento activo como alternativa a la cirugía**

El "seguimiento activo" es una forma de manejo aceptada únicamente en pacientes que presentan neoplasias indolentes. Consiste en retrasar el tratamiento activo hasta que el cáncer muestra una progresión significativa con el objetivo de evitar (o retrasar) los efectos secundarios del tratamiento. Hasta la fecha, todos los estudios de "seguimiento activo" en pacientes con MPT se han realizado en Japón.

La guía ATA 2015 (R 12A) afirma que se puede considerar el "seguimiento activo" como alternativa a la cirugía inmediata en aquellos MPT definidos como de muy bajo riesgo; que incluyen MPTs sin evidencia clínica de metástasis o de invasión local y que carecen de características citológicas de agresivi-

**TABLA 1.** Indicaciones de la ablación con radioyodo en el MPT.

Guía BTA 2014		
Si se cumplen TODAS las siguientes	Si se cumple CUALQUIERA de las siguientes	RESTO DE CASOS: a favor del uso de radioyodo si se cumplen una o más de las siguientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPT uni o multifocal (siendo todos focos &lt; de 1 cm)</li> <li>• Histología clásica o variante folicular</li> <li>• No EET</li> <li>• NO M0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EET grosera</li> <li>• Metástasis a distancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EET mínima (microscópica)</li> <li>• Histología desfavorable (células altas, columnar, esclerosante difusa)</li> <li>• Afectación ganglionar múltiple (<math>n^{\circ} &gt; 5</math>) o de gran tamaño (<math>&gt; 6</math> mm), afectación extracapsular del ganglio o elevado porcentaje de ganglios afectados (ratio de ganglios afectados/no afectados <math>&gt; 0,7</math>)</li> </ul>
No indicada ablación	Indicada	Indicación incierta <sup>1</sup>
Guía ATA 2015		
MPT de bajo riesgo de la ATA	MPT de alto riesgo de la ATA	MPT de riesgo intermedio de la ATA
Definición de riesgo ATA 2015		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPT intratiroideo</li> <li>• Uni o multifocal</li> <li>• Braf mutado/no mutado</li> <li>• No EET</li> <li>• NO M0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EET grosera</li> <li>• Metástasis a distancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ETE mínima (microscópica)</li> <li>• Variantes histológicas agresivas</li> <li>• Afectación ganglionar clínica o múltiple (<math>n^{\circ} &gt; 5</math>) o de gran tamaño (<math>&gt; 2-3</math> cm) o afectación extracapsular del ganglio</li> <li>• Edad <math>&gt; 45</math> años</li> </ul>
No indicada ablación	Indicada	Considerar la indicación <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Se refiere a las situaciones en las que, debido a falta de evidencia, no se pueden realizar recomendaciones a favor o en contra del uso de radioyodo; la presencia de uno o más de los factores de riesgo representados en esa categoría pueden inclinar la balanza a favor de la ablación.

<sup>2</sup>La ablación debe ser considerada y se aconseja en presencia de factores de riesgo debido al riesgo de persistencia/recurrencia tumoral. A favor del uso de radioyodo si se cumplen una o más de las citadas.

**TABLA 2.** Factores de recurrencia en MPT (excluyendo metástasis locales o a distancia), BTA 2014.

Características clínico/radiológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hallazgo no incidental</li> <li>• Positividad en PET</li> </ul>
Características histológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño más grande (6-10 mm)</li> <li>• Multifocalidad y/o bilateralidad</li> <li>• Extensión extratiroidea</li> <li>• Componente pobremente diferenciado</li> <li>• Fibrosis desmoplástica y/o patrón de crecimiento infiltrativo</li> </ul>

dad. Sin embargo, la misma guía reconoce que se requiere realizar ensayos clínicos antes de que este procedimiento sea aceptado para su implantación en la práctica clínica en otros países diferentes a Japón.

Leboulleux y cols. consideran que el paciente óptimo para "seguimiento activo" sería mayor de 40 años, con MPT unifocal, sin evidencia ecográfica de EET ni afectación ganglionar y con posibilidad de someterse a intervalos de 6-12 meses a ecografías seriadas a lo largo de "muchos años".

### **Destrucción local como alternativa a la cirugía**

La ablación con láser térmico guiada por ultrasonido es una técnica prometedora para el tratamiento del MPT y podría convertirse en una opción terapéutica solo en el caso de que se pudiera reconocer preoperatoriamente la existencia de multifocalidad y de metástasis en los ganglios linfáticos (Valcavi R y cols.).

## **CONVERGENCIAS Y DIVERGENCIAS**

### **En cuanto a la indicación de PAAF en nódulos < de 1 cm**

Tanto la guía ATA (R 8) como la BTA (Capítulo 4) coinciden en esta recomendación.

La ATA puntualiza que tanto la edad (> 40 años) como las preferencias del paciente pueden modificar la decisión de pun-

cionar o no los nódulos < de 1 cm con alta sospecha ecográfica de malignidad. En caso de no proceder a la PAAF inmediata, estos nódulos deben ser observados mediante ecografía.

La BTA recomienda además valorar las circunstancias clínicas de cada caso, idealmente en el ámbito de un equipo multidisciplinar, con el fin de evitar el sobretratamiento de los MPT clínicamente insignificantes.

### **En cuanto a la cirugía tiroidea**

La guía BTA considera un mayor número de factores de riesgo que pueden favorecer la decisión de realizar tiroidectomía total (en lugar de hemitiroidectomía); estos factores adicionales son: hallazgo no incidental, positividad en PET, MPT > de 5 mm y presencia de características anatomopatológicas de agresividad (Tabla 2). En estos casos, considera que la decisión sobre el tipo de cirugía se debe realizar de forma individualizada y en el seno de un equipo multidisciplinar.

La BTA, a diferencia de la ATA, no efectúa recomendación sobre el tipo de cirugía en caso de antecedente de irradiación como único factor de riesgo existente y considera a esta, como una "situación de incertidumbre".

La ATA recomienda completar la tiroidectomía (R 38) en aquellos casos en los que se hubiera recomendado la tiroidectomía total si se hubiera conocido el diagnóstico antes de la cirugía inicial (p. ej., tumor multifocal) o para permitir la ablación con radioyodo.

Además, la ATA, aunque generalmente aconseja la cirugía, deja como alternativa el manejo conservador del MPT basado en el seguimiento activo en casos seleccionados (ver más adelante).

### **En cuanto a la disección profiláctica del compartimento central cervical**

Ambas guías coinciden en esta recomendación; si bien la guía BTA indica además que se debería considerar la disección profiláctica del compartimento central en los MPT multifocales,

aunque reconoce que esta medida puede no ser efectiva para reducir el riesgo de recurrencia y lo incluye en el apartado de "situaciones de incertidumbre".

### En cuanto al tratamiento con radioyodo

Como se puede observar (Tabla 2), ambas guías hacen recomendaciones similares:

- Ninguna de las dos guías considera rutinariamente indicada la ablación con radioyodo en el MPT multifocal, a pesar de que se trata de un factor de riesgo de recurrencia.
- El MPT con EET mínima se considera en ambas guías como una circunstancia que puede no requerir radioyodo.
- La guía ATA incluye como criterios adicionales que pueden favorecer la ablación: la edad > 45 años y la afectación ganglionar clínicamente evidente.

### En cuanto al seguimiento tras el tratamiento inicial del MPT

La guía BTA (Capítulo 8) expone que los pacientes con MPT unifocal y sin factores de riesgo adicionales, tales como los que han sufrido solo hemitiroidectomía, no se benefician del cribado de recurrencias y recomienda su seguimiento en atención primaria con control anual de pruebas de función tiroidea y tratamiento del hipotiroidismo si lo desarrollan. A los que no entran en esta categoría se les debe realizar un seguimiento de acuerdo con la asignación de riesgo dinámico tras el tratamiento inicial, como los demás CPT.

La guía ATA 2015 no aporta directrices concretas para el seguimiento del MPT; aunque recomienda un árbol de decisión para los casos de cáncer diferenciado de tiroides a los que solo se les ha realizado hemitiroidectomía (Anexo 1). Esta guía basa el seguimiento a medio-largo plazo en dos pilares:

- Realización de ecografías cervicales de forma periódica (dependiendo del riesgo de recurrencia del paciente y de la Tg sérica) (R 65).

- Determinación seriada de Tg sérica (bajo tratamiento con tiroxina). La ATA considera que, aunque se desconoce la cifra de corte de Tg que distingue adecuadamente entre tejido tiroideo residual y persistencia tumoral, la elevación progresiva de la Tg en el tiempo es indicativa de presencia de cáncer (también puede indicar tejido tiroideo benigno en crecimiento) (R 64).

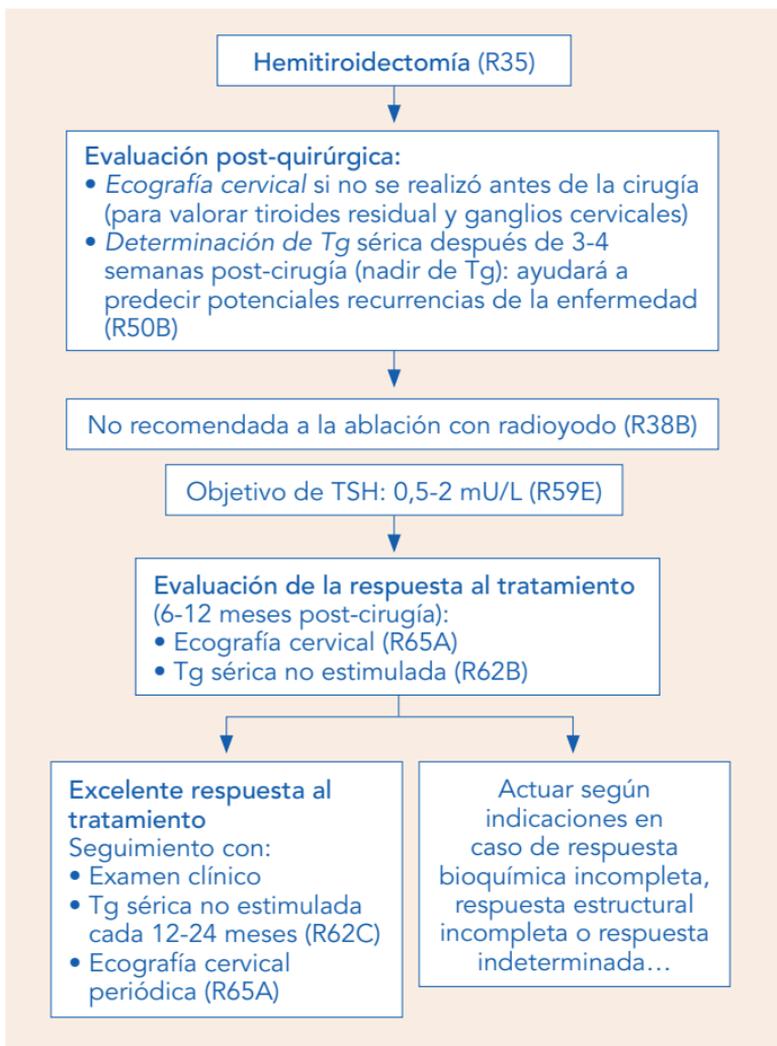
Se desconoce la frecuencia óptima de este seguimiento.

### **En cuanto al seguimiento activo como alternativa a la cirugía**

A diferencia de la guía ATA, la guía BTA no hace referencia al "seguimiento activo" como alternativa terapéutica en el MPT.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
- Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 933-42.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
- Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, Lai R, Barbieri V, Negro R. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. *Thyroid*. 2013; 23: 1578-82.



**ANEXO 1.** Seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides tras hemitiroidectomía, ATA 2015.



---

# CÁNCER DE TIROIDES Y EMBARAZO

F.J. Santamaría Sandi

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la quinta neoplasia más frecuente en la mujer. Dado que su mayor incidencia ocurre durante sus años fértiles son frecuentes los problemas que surgen tanto con el manejo de la mujer embarazada con cáncer de tiroides, como con las posibles repercusiones del cáncer tiroideo y su tratamiento sobre futuros embarazos.

## MANEJO DEL CÁNCER DE TIROIDES DURANTE EL EMBARAZO

El cáncer de tiroides es la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante un embarazo, después del carcinoma de mama, con aproximadamente 14 casos por cada 100.000 embarazos.

### ¿Cuándo debe intervenir quirúrgicamente un cáncer de tiroides diagnosticado durante un embarazo?

Aunque la mayoría de los estudios indican que su comportamiento es similar al de los diagnosticados fuera del embarazo, recientes publicaciones indican que las tasas de persistencia/recurrencia son algo mayores entre los diagnosticados durante el embarazo. Sin embargo, dado que el pronóstico global sigue siendo bueno, en términos generales se recomienda que cuando se diagnostica un cáncer de tiroides durante un embarazo se puede diferir la cirugía hasta el postparto. (Recomendación 51 de la guía ATA 2011<sup>(1)</sup>). La guía británica<sup>(2)</sup> no se posiciona al respecto, dejando abierta tanto la posibilidad de diferir la cirugía hasta el postparto, como la de realizarla durante el segundo trimestre del embarazo.

Sin embargo, hay posibles excepciones a la regla general de diferir el tratamiento quirúrgico. En los tumores con características agresivas se recomienda cirugía durante el segundo trimestre del embarazo, dado que durante este periodo la tiroidectomía puede realizarse con relativa seguridad, aunque hay que tener en cuenta el riesgo de hipoparatiroidismo de la gestante, así como de un tratamiento subóptimo del hipotiroidismo postquirúrgico, hasta lograr ajustar la dosis de levotiroxina. Tanto la guía de la ATA como de la BTA están de acuerdo en que debe evitarse la cirugía durante el primer y tercer trimestre del embarazo ya que la realizada durante el primer trimestre del embarazo tiene riesgo de provocar aborto o malformaciones fetales y la efectuada en el tercer trimestre tiene el riesgo de parto pretérmino.

### **¿En qué situaciones se recomienda cirugía durante el embarazo?**

Las situaciones en las que se recomienda cirugía durante el segundo trimestre de la gestación son: aumento rápido del tamaño del nódulo (más de 50% de volumen o más de 20% en dos dimensiones), aparición de adenopatías metastásicas, histología agresiva o enfermedad localmente avanzada, con sintomatología compresiva<sup>(3)</sup>. Para detectar estas situaciones la guía ATA recomienda realizar cada trimestre estudio ecográfico cervical, no dando ninguna recomendación al respecto la guía británica.

De acuerdo con las recomendaciones de la guía BTA, la decisión de diferir cirugía hasta el postparto o realizarla durante el segundo trimestre de la gestación debiera ser tomada por un equipo multidisciplinar y de acuerdo con la paciente y su pareja.

### **¿Está indicado suprimir la TSH durante la gestación?**

En los casos en que la cirugía se difiere hasta el postparto la guía de la BTA indica que no hay evidencia a favor ni en contra de iniciar tratamiento supresivo de la TSH. Sin embargo, la guía de la ATA recomienda iniciar tratamiento supre-

sivo con levotiroxina con el objetivo de mantener la TSH en el límite bajo de la normalidad: 0,1-1,5 mU/L, controlando mensualmente los niveles de T4l y TSH, y trimestralmente el de tiroglobulina.

### **¿Se pueden realizar pruebas diagnósticas durante el embarazo?**

Hay acuerdo general en que, así como la realización de PAAF de un nódulo tiroideo o de una adenopatía cervical durante el embarazo no supone ningún riesgo adicional para la paciente, la utilización de radionúclidos, bien para uso diagnóstico o terapéutico, está totalmente contraindicada durante la gestación.

## **MANEJO DE LA MUJER EMBARAZADA CON ANTECEDENTES DE CÁNCER DE TIROIDES**

### **Un antecedente de cáncer de tiroides, ¿tiene repercusiones sobre el futuro reproductivo de la mujer?**

Dado que el manejo de un cáncer de tiroides incluye habitualmente tratamiento con radionúclidos para ablación de restos tiroideos, existen dudas sobre los posibles efectos colaterales de la radiación sobre la función gonadal de la mujer. En efecto, se calcula que tras una dosis de 100 mCi de  $^{131}\text{I}$  la gónada recibe una radiación equivalente a la de 14 TAC abdominales. No obstante, ninguno de los estudios realizados ha demostrado que las mujeres que han sido tratadas con  $^{131}\text{I}$  para ablación de restos tiroideos tengan mayor tasa de infertilidad que las no tratadas. Tampoco se han demostrado diferencias en la tasa de abortos, malformaciones fetales, partos pretérmino, peso bajo al nacer ni ninguna otra complicación obstétrica.

### **¿Hay que diferir la gestación después de un diagnóstico de cáncer de tiroides?**

Se recomienda diferir la gestación hasta al menos 4 (según guía BTA) o 6 meses (guía ATA) después de realizar ablación con  $^{131}\text{I}$ , a fin de realizar un estadiaje correcto de la enfermedad y verificar que se encuentra en remisión, así como evitar un

control subóptimo de la función tiroidea en el momento de la concepción, mientras se estabiliza la dosis de levotiroxina.

### **¿Cómo debe realizarse el seguimiento de un cáncer de tiroides durante un embarazo?**

Dado que los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo pudieran estimular posibles restos tumorales de la paciente, se ha investigado si la tasa de recurrencias aumenta con los embarazos. De los estudios realizados se desprende que si la mujer se encuentra en remisión, tanto clínica como analítica, el embarazo no aumenta las posibilidades de recidiva. Sin embargo, sí puede suponer un estímulo en aquellos casos de persistencia tumoral, por lo que la guía ATA (Recomendaciones 61 y 62) aconseja realizar ecografías cervicales trimestrales a las mujeres con persistencia estructural o bioquímica de tumor en el momento de la concepción. Aquellas embarazadas en remisión estructural y bioquímica no requieren especiales controles analíticos o ecográficos. Estas recomendaciones están igualmente recogidas en la guía BTA.

El seguimiento de las mujeres embarazadas con antecedentes de cáncer de tiroides debe ser similar al de otras causas de hipotiroidismo, controlando los niveles de hormonas tiroideas en el momento de la concepción, repitiéndose cada 4 semanas hasta la semana 16<sup>a</sup>-20<sup>a</sup> y posteriormente una vez entre la semana 26<sup>a</sup> y 32<sup>a</sup>. Al igual que en otras causas de hipotiroidismo, estas pacientes suelen requerir aumento de la dosis de levotiroxina a lo largo del embarazo, fundamentalmente durante el segundo trimestre<sup>(4,5)</sup>. La guía BTA aconseja aumentar empíricamente la dosis de levotiroxina tan pronto como se diagnostica el embarazo, cifrando en un 30% el incremento habitual de dosis.

### **¿Qué niveles de TSH se debieran mantener durante el embarazo una mujer con antecedentes de cáncer de tiroides?**

En cuanto a los objetivos de TSH a lo largo del embarazo, hay que tener en cuenta que se ha demostrado la ausencia

de complicaciones maternas o fetales de un hipertiroidismo subclínico, por lo que ambas guías aconsejan mantener a lo largo de la gestación el nivel de supresión de TSH previo al embarazo. Así las mujeres con enfermedad persistente deberían mantener TSH menores de 0,1 mU/L; en aquellas libres de enfermedad pero con riesgo alto de recidiva la TSH debiera situarse entre 0,1 y 0,5 mU/L y en aquellas con riesgo bajo de recidiva el objetivo de TSH sería mantenerla en el límite bajo de la normalidad (0,3-1,5 mU/L).

### **¿Qué repercusiones puede tener un cáncer de tiroides previo sobre la lactancia?**

Finalmente hay que considerar las repercusiones que sobre la lactancia puede tener el tratamiento de un cáncer de tiroides<sup>(6,7)</sup>. Dado que la madre lactante concentra una cantidad considerable de yodo, debe evitarse la administración de radionúclidos no solo durante el periodo de lactación, sino al menos hasta 4 semanas después del cese de la misma (8 semanas según la guía BTA). Salvo esta salvedad, la lactancia puede llevarse a cabo de forma segura por las mujeres con antecedentes de neoplasia tiroidea.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21: 1081-125.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
3. Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Álvarez-Escolá C, en representación del Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica para el manejo del nódulo tiroideo y cáncer de tiroides durante el embarazo. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61: 130-8.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association mana-

gement guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.

5. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2543-65.
6. Sullivan SD. Thyroid cancer in pregnancy. En: Wartofsky L, Van Nostrand D, editores. *Thyroid cancer*. New York: Springer Science + Business Media; 2016. p. 573-82.
7. Abalovich M, Alcaraz G, Vázquez A. En: Gómez JM, editor. *Cáncer de Tiroides*. Elsevier España; 2014. p. 287-96.

---

# CÁNCER DE TIROIDES EN LA INFANCIA

E. Navarro González

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es una patología muy poco frecuente en los jóvenes, la incidencia anual es de 0,54/100.000 personas-año en menores de 20 años y con un aumento progresivo de la incidencia en los últimos años, de 2,77/millón en 1990 a 9,63/millón en 2009, siendo menor la incidencia en < 15 años (2/millón), que en los de 15-19 años (17,6/millón). En la mayoría de los casos de CDT en niños no es posible identificar un factor de riesgo específico, pero está demostrado que la exposición a radiaciones ionizantes o radiación en cabeza-cuello y la presencia de formas familiares son factores predictores de su desarrollo, pero no se ha demostrado que estos antecedentes empeoren la supervivencia global.

Hay importantes diferencias en el CDT entre la población pediátrica y la adulta en los aspectos clínicos, histológicos e incluso moleculares. En la infancia es mucho más frecuente el carcinoma papilar (CPT), tiende a presentarse en estadios más avanzados, tanto por la presencia de enfermedad locorregional (metástasis ganglionares en 40-90% frente a 20-30% en adultos), como metástasis a distancia (20-30% frente a 2% en adultos), y con una tasa de recurrencia superior. A pesar de esa mayor extensión la mortalidad específica es inferior a la de la población adulta, con una supervivencia del 90-99% a los 30 años, y la mayoría de niños con metástasis pulmonares persisten con enfermedad estable e incluso con descenso progresivo de los niveles de tiroglobulina (Tg) tras haber cesado la administración de radioyodo.

En base a estas diferencias la ATA ha desarrollado una guía específica para el manejo del cáncer de tiroides en niños, considerando como tal aquellos casos en los que el diagnóstico se realiza en menores de 18 años.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Los objetivos del tratamiento serían mantener baja mortalidad, disminuir el riesgo de recurrencias y reducir las potenciales complicaciones del tratamiento, básicamente la aparición de segundos tumores, por ello es fundamental un adecuado estadiaje pre y postquirúrgico y un uso selectivo de la terapia con radioyodo. Ambas guías recomiendan incluir a un endocrinólogo pediatra en el equipo multidisciplinar y centralizar la cirugía en un equipo con "alto volumen" de cirugía pediátrica.

Hay diferencias en las manifestaciones clínicas entre el carcinoma papilar (CPT) y el carcinoma folicular (CFT), el CPT suele ser multifocal y bilateral, metastatiza en ganglios cervicales en la mayoría de niños y con frecuencia hay metástasis pulmonares, mientras que el CFT suele ser un tumor unifocal, muy rara vez con metástasis ganglionares y a distancia. Por este motivo la guía considera separadamente el manejo del CPT y el CFT en la infancia.

## CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

### Evaluación preoperatoria

Ecografía cervical y punción aspirado del nódulo tiroideo. Buena evaluación de todas las cadenas ganglionares y si hay adenopatías se recomienda la punción de las mismas y determinación de Tg en el aspirado. Si hay nódulos de gran tamaño, adenopatías y/o parálisis recurrencial realizar TAC o RMN.

### Cirugía

La extensión de la cirugía inicial tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad. Por ello se recomienda siempre tiroidectomía total. La disección del compartimento central se indica siempre cuando hay metástasis localizadas preoperatoriamente o en tumores con evidencia de invasión extratiroidea.

Si no hay evidencia de invasión será selectiva en función de la focalidad del tumor, el tamaño del mismo y la experiencia del cirujano. La disección de compartimentos laterales ha de realizarse siempre que exista evidencia (mediante punción y Tg) de la existencia de metástasis ganglionares.

### **Estadaje postquirúrgico**

No se ha validado ningún sistema de estadaje para el CPT en niños. El AJCC-TNM es muy limitado para determinar el pronóstico en este grupo de edad, aunque puede usarse para describir la extensión de la enfermedad. Es importante la estratificación en grupos de riesgo, no para establecer riesgo de mortalidad, sino el riesgo de enfermedad persistente cervical y/o recidivas. Los grupos de riesgo que la guía ha establecido, basados en el tamaño del tumor, la extensión cervical de la enfermedad y la existencia de metástasis, son riesgo bajo, intermedio y alto (Tabla 1). La extensión de la enfermedad a nivel cervical parece correlacionar con el riesgo de metástasis a distancia y/o enfermedad persistente, por ello según el nivel de riesgo se plantea el tratamiento y seguimiento posterior.

La evaluación clínica y bioquímica se recomienda a las 12 semanas tras la cirugía, con el fin de estratificar a los pacientes tributarios de otras terapias ( $^{131}\text{I}$  o cirugía). En los casos de bajo riesgo la evaluación consiste en la determinación de Tg no estimulada, mientras que en los casos de riesgo intermedio o alto se recomienda determinación de Tg estimulada y rastreo con  $^{123}\text{I}$  (Tabla 1).

### **Tratamiento con $^{131}\text{I}$**

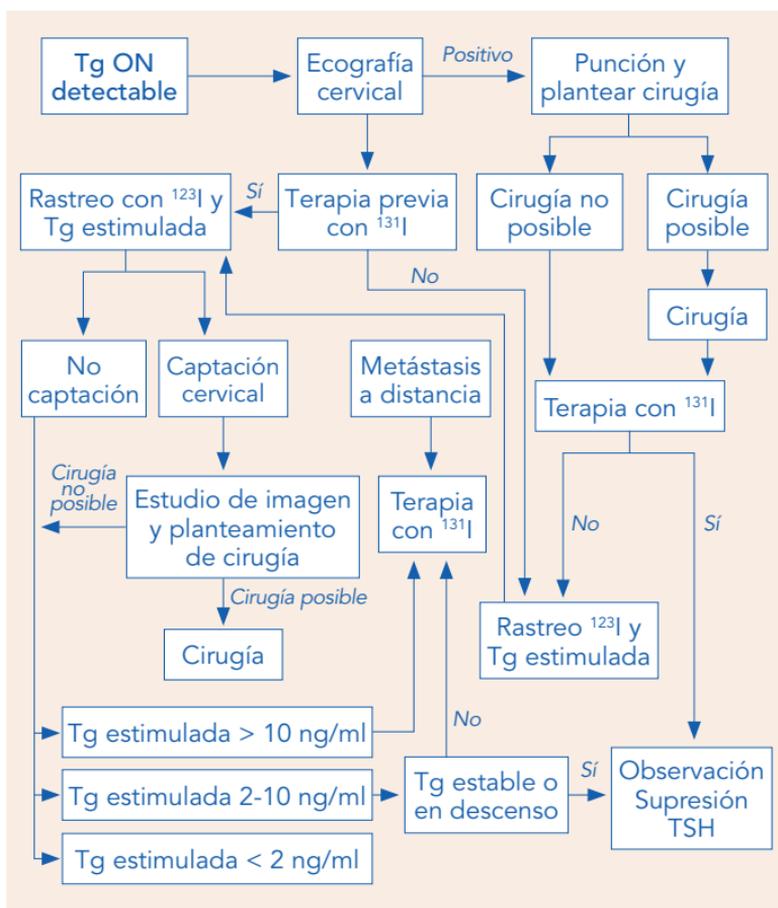
No hay estudios que confirmen los beneficios del  $^{131}\text{I}$ , las series retrospectivas publicadas muestran resultados conflictivos y no parece tampoco estar claro el incremento del riesgo de segundas neoplasias. La guía recomienda la ablación con radioyodo en los casos de tumores de riesgo alto e intermedio, y siempre cuando hay enfermedad (detectada mediante Tg ON o estimulada en cualquier momento del seguimiento) local persistente o adenopatías que no se puedan reseca y cuando

**TABLA 1.** Clasificación de riesgo CPT en niños y seguimiento según nivel de riesgo.

Nivel de riesgo	Definición	Seguimiento
ATA bajo riesgo pediátrico	Enfermedad localizada en tiroides, con N0 o N1a incidental (presencia de metástasis microscópicas en pequeño número de ganglios de compartimento central)	Tg a las 12 semanas Ecografía a los 6 meses y anualmente durante 5 años Tg ON cada 3-6 meses x 2 años y luego anual TSH 0,5-1,0 mUI/L
ATA riesgo intermedio pediátrico	Enfermedad ganglionar (N1a extenso o N1b mínimo). Extensión extratiroidea	Tg estimulada y rastreo <sup>123</sup> I a las 12 semanas. Según resultados administrar <sup>131</sup> I Ecografía a los 6 meses y cada 6-12 meses x 5 años Tg ON cada 3-6 meses x 3 años y luego anualmente Considerar Tg estimulada y rastreo <sup>123</sup> I en 1-2 años en tratados con <sup>131</sup> I TSH 0,1-0,5 mUI/L
ATA alto riesgo pediátrico	Enfermedad regional extensa (N1b extensa) o enfermedad invasiva local, con o sin metástasis a distancia. Metástasis a distancia	Tg estimulada y administración <sup>131</sup> I Ecografía a 6 meses y cada 6-12 meses x 5 años Tg ON cada 3-6- meses x 3 años y luego anualmente Tg estimulada y rastreo en 1-2 años tras dosis radioyodo

Tg: tiroglobulina; Tg ON: Tg bajo tratamiento con tiroxina no estimulada.

existen metástasis a distancia (Tabla 1, Fig. 1). Para la administración de <sup>131</sup>I se precisan niveles de TSH > 30 mUI/L, tras la suspensión de T4 > 14 días, no recomendándose rhTSH, pues la experiencia en niños es muy limitada. Se recomienda dieta pobre en yodo, pues incrementa la dosis efectiva de radiación.



**FIGURA 1.** Manejo de CDT en caso de enfermedad residual/recurrencia detectada por elevación Tg.

La dosis preferiblemente ha de ser calculada por dosimetría, sobre todo en los casos de metástasis pulmonares difusas o dosis repetidas, por riesgo de fibrosis pulmonar en dosis > 85 mCi. Se recomienda repetición de dosis de <sup>131</sup>I cuando se demuestra respuesta tras la dosis previa y se demuestra captación en rastreos y siempre con intervalo > 12 meses entre una y otra dosis. No se recomienda el tratamiento empírico con <sup>131</sup>I en niños con datos de enfermedad y rastreos negativos.

Se aconseja guardar en banco de semen a los varones postpuberales con dosis > 400 mCi.

### Seguimiento

**Tiroglobulina:** monitorización de Tg/Abtg con TSH suprimida periódicamente a lo largo de toda la vida. En los casos de riesgo intermedio y alto se puede considerar la determinación de Tg estimulada a los 1-2 años tras administración de radioyodo (Tabla 1). Si Tg estimulada < 10 ng/ml indica enfermedad persistente y precisa evaluación morfológica (ecografía). Si Tg estimulada > 10 ng/ml localizar enfermedad y plantear nueva cirugía y/o dosis de radioyodo. No se precisa la repetición de Tg estimulada, si Tg ON es detectable o si Tg estimulada previa fue indetectable.

**Ecografía cervical:** fundamental en el seguimiento, en todos los casos se realizará a los 6 meses de la cirugía y posteriormente cada 6-12 meses en los casos de riesgo intermedio o alto (Tabla 1).

**Rastreos:** indicados cuando se sospeche enfermedad residual, para confirmar la ausencia de captación en niños previamente tratados con <sup>131</sup>I y sin evidencia de enfermedad a los 2 años del tratamiento y en niños de alto riesgo tratados con <sup>131</sup>I a los 12 meses del tratamiento (Tabla 1). Cuando un rastreo es negativo ya no hay beneficio con los rastreos sucesivos

Supresión de TSH determinada por el grado de riesgo y la situación en cada momento (Tabla 1).

Si en el curso del seguimiento se detecta Tg ON detectable está indicada la evaluación morfológica según el esquema resumido en la figura 1, variando la actitud en función de si hay o no localización morfológica y si la cirugía es o no posible.

Test de función pulmonar periódicamente en los casos con metástasis pulmonares tratados con radioyodo, no estando determinada la periodicidad de dichas exploraciones.

### CÁNCER FOLICULAR DE TIROIDES

El CFT es muy raro en la infancia (menos del 10% de los CDT diagnosticados en niños y jóvenes), es en general menos

agresivo que CPT, con menor tasa de recurrencias y con una presentación clínica menos avanzada. El factor que parece condicionar el pronóstico es el grado de invasión vascular. Aunque en todos los casos se recomienda la tiroidectomía total, no hay estratificación de riesgo determinada y se recomienda el tratamiento con radioyodo cuando hay evidencia de invasión vascular (más de 3 vasos afectados) o si el tumor es > 4 cm. Los CFT mínimamente invasores < 4 cm sin invasión vascular han de considerarse caso a caso, ya que incluso puede plantearse lobectomía. En un niño con CFT ha de considerarse estudio genético de mutaciones PTEN en los niños con macrocefalia o con historia familiar sugestiva de síndrome de hamartoma PTEN.

### COINCIDENCIAS GUÍAS ATA-BTA

No hay diferencias significativas entre la guía ATA y la BTA, fundamentalmente porque en la guía BTA no hacen consideraciones muy específicas al manejo del CDT en la infancia. Coinciden ambas guías en el tipo de cirugía (en CPT Tiroidectomía total y disección de compartimento central, si hay afectación clínica o radiológica disección lateral selectiva), pero muy poco evaluada en la guía BTA. La terapia con radioyodo tiene también una escasa evaluación en la guía BTA, recomendándola en todos los casos, pero considerando que la decisión ha de determinarse individualmente, sin indicar ningún tipo de criterios. No hay evaluación de dosis, ni de forma de administración. No contempla de forma específica el seguimiento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angeles P, Benvenega S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015; 25: 716-59.
2. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-122.

3. Bonachi L, Lindsay A, Laurinavicius F, Braga Ribeiro K, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr.* 2014; 164: 1481-5.
4. Lazar L, Lebenthal Y, Segal K, Steinmetz, Strenov J, Cohen M, et al. Pediatric thyroid cancer: Postoperative classifications and response to initial therapy as prognostic factors. *JCEM.* 2016; 101: 1970-9.
5. Klein Hesselink M, Nies M, Bocca G, Brouwers AD, Burgerhof JGM, Van Dam E, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands: A nationwide follow-up study. *JCEM.* 2016; 101: 2031-39
6. Marti JL, Jain KS, Morris LGT. Increased risk of second primary malignancy in pediatric and young adult patients treated with radioactive iodine for differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015; 25: 681-7.

---

# CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

C. Álvarez Escolá, J.J. Cárdenas Salas

---

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino derivado de las células C o parafoliculares del tiroides. Estas células pueden segregar hormonas o péptidos como calcitonina, antígeno carcinoembrionario (CEA), cromogranina A, etc. Representa el 1-2% de los cánceres tiroideos en la edad adulta y hasta el 10% en la edad pediátrica. El 25% son hereditarios, encontrando mutación germinal en el oncogén RET en la mayoría de ellos; suele ser multicéntrico y bilateral; y puede presentarse asociado a otras neoplasias endocrinas en el síndrome de neoplasia endocrina (NEM) tipo 2 con dos posibilidades: 1) **NEM-2A**. Representa el 95% de los casos de CMT hereditario. Puede asociar la presencia de feocromocitoma, hiperparatiroidismo primario (HPP), liquen cutáneo amiloidótico (LCA) y/o enfermedad de Hirschsprung (EH). 2) **NEM-2B**. Representa el 5%. Aparece en la infancia, de forma agresiva habitualmente y con metástasis ganglionar precoz, feocromocitoma, hábito marfanoide, ganglioneuromas y malformaciones esqueléticas. El 75% restante son esporádicos, suele ser único (multifocal en el 20%) y presentan mutación en el tumor (somática) en el oncogén RET en el 40 a 50% y mutaciones en HRAS, KRAS y NRAS con menos frecuencia. La mutación somática M918T del oncogén RET se asocia a CMT esporádico de curso más agresivo y peor pronóstico. El manejo profiláctico de pacientes con mutación germinal se muestra en la tabla 1.

Puede manifestarse como masa cervical, disfagia o disfonía. En el momento del diagnóstico existen metástasis gan-

**TABLA 1.** Tiroidectomía profiláctica, manejo en función del riesgo de la mutación y niveles de calcitonina en niños.

Riesgo ATA	Mutación	Tiempo de la cirugía	Factores a favor de la disección del compartimento central	Screening de feocromocitoma e HPP
Muy Alto	M918T	< 1 año	Ganglios linfáticos sospechosos. Si es posible preservar/implantar la glándula paratiroides	11 años
Alto (Revisiones anuales a partir de los 3 años)	C634 y A883F.	≤ 5 años, o antes si calcitonina ↑	Calcitonina > 40 pg/ml Imagen positiva Evidencia directa de invasión	Screening a los 11 años
Moderado (Revisiones anuales a partir de los 5 años)	Otras mutaciones	Según niveles de calcitonina o alrededor de los 5 años si existe preocupación por el seguimiento a largo plazo.	No recomendación ATA, ¿según niveles de calcitonina?	Screening a los 16 años
<b>Niveles de calcitonina en distintos grupos etarios</b>				
	< 6 meses			< 40 pg/ml
	6 meses a 3 años			< 15 pg/ml
	> 3 años			Igual que en adultos

glionares y metástasis a distancia en el 50% y 10% de los casos, respectivamente. Pueden aparecer síntomas derivados de exceso hormonal: diarrea, *flushing* vasomotor y, más raramente, síndrome de Cushing por secreción de ACTH.

La supervivencia del CMT esporádico es prolongada, de tal forma que a los 10 años en los estadios I-II-III y IV es del 100, 93, 71 y 21%, respectivamente (Anexo 1).

## RECOMENDACIONES

- Recoger en historia clínica las características del CMT y otras endocrinopatías asociadas a CMT incluyendo el antecedente de muerte súbita en probable relación a feocromocitoma.
- Solicitar ecografía para el estudio de nódulo tiroideo. Realizar punción aspiración con aguja fina (PAAF) en función de las características ecográficas en los nódulos  $\geq 1$  cm. Determinar calcitonina si se sospecha CMT (afectación ganglionar y/o a distancia, antecedente familiar de CMT o de otras manifestaciones de NEM 2). Menos del 1% tienen calcitonina indetectable. En los casos sugestivos o poco concluyentes medir calcitonina en el lavado de PAAF o realizar inmunohistoquímica (IHQ) de la muestra citológica.
- La calcitonina puede elevarse por otras circunstancias, situaciones en las que no se incrementa tras estímulo con calcio/pentagastrina. Valores superiores a 100 pg/ml tras estímulo serían altamente sugestivos. La falta de disponibilidad de pentagastrina dificulta esta valoración ya que existe incertidumbre acerca de los valores de referencia bajo estímulo con calcio.
- Determinar CEA. Pueden encontrarse niveles falsamente elevados en otras circunstancias. Su incremento asociado a disminución de calcitonina puede indicar desdiferenciación.
- Descartar mutación germinal en RET en todos los casos. También en los familiares de 1<sup>er</sup> grado de pacientes con CMT hereditario confirmado, a los padres de niños con fenotipo clásico de NEM-2B, a los pacientes con LCA, y a los niños con EH.

- En los casos con criterios clínicos de NEM2 y estudio genético RET negativo, realizar *screening* bioquímico a los familiares de primer grado cada 1-3 años. La presencia de hiperplasia de células C (HCC) y edad temprana al diagnóstico (< 35 años), son altamente sugestivas de enfermedad hereditaria, pero no concluyentes.
- Aunque las guías de la *American Thyroid Association* (ATA) solo recomienden realizar estudio de mutaciones en el tumor y/o las metástasis por motivos académicos o por preferencia del clínico sería conveniente valorar su realización sobre todo en formas avanzadas en las que fuera a iniciarse tratamiento con terapias dirigidas.
- Realizar en el preoperatorio examen físico, determinación de calcitonina sérica y CEA, test genético para mutación germinal en RET, excluir feocromocitoma e HPP en todos los casos incluso en ausencia de historia familiar o síntomas.
- Si existiera feocromocitoma será intervenido en primer lugar.
- Realizar IHQ en tumores sugestivos de CMT para confirmar la presencia de calcitonina, cromogranina A, CEA y ausencia de tiroglobulina y examen de toda la glándula para descartar HCC o neoplasia multifocal. El informe anatomopatológico debiera recoger todas las características del *American College Pathologists Protocol/Royal College of Pathologists dataset*.
- En pacientes con enfermedad cervical extensa y/o signos/síntomas de afectación metastásica regional o a distancia y en todos los pacientes con calcitonina > 400-500 pg/ml, realizar tomografía computarizada (TC) cervical y torácica contrastada, TC hepática contrastada de tres fases o resonancia magnética (RM) hepática contrastada y RM axial y gammagrafía ósea. No se recomienda 18-FDG-PET ni F-DOPA-PET para detectar metástasis a distancia.
- Si enfermedad localizada realizar tiroidectomía total y vaciamiento del compartimiento central. (Nivel VI). La guía de la *British Thyroid Association* (BTA) recomienda adicio-

nalmente vaciamiento del nivel VII (límite inferior: la arteria innominada). Aunque no existe consenso, en ausencia de metástasis cervicales y a distancia, la disección de los compartimentos laterales (Nivel II-V) se hará en función de los niveles de calcitonina (ATA).

- Si hubiera afectación ganglionar cervical, realizar adicionalmente disección del compartimento lateral afectado (Nivel II-V). Si evidencia de afectación lateral ipsilateral pero no contralateral, considerar vaciamiento profiláctico de este último si la calcitonina sérica  $> 200$  pg/ml (ATA). Las guías BTA no recomiendan la disección del compartimento lateral contralateral, en ausencia de afectación clínica o radiológica del compartimento central y lateral ipsilateral.
- Realizar disección profiláctica del compartimento lateral ipsilateral si hay afectación metastásica del compartimento central ya que el riesgo de afectación es del 70%, pudiendo tener tres opciones: a) disección del compartimento central y lateral ipsilateral en la cirugía inicial; b) disección del compartimento central con biopsia por congelación intraoperatoria, c) procedimiento en 2 tiempos (BTA).
- Como las pruebas de imagen del compartimento central tienen baja sensibilidad, la necesidad de disección del compartimento lateral ipsilateral puede no ser aparente sin la confirmación histopatológica de los ganglios afectados, recomendándose una decisión personalizada basada en la probabilidad de metástasis (BTA).
- No está clara la necesidad de disección profiláctica bilateral de los compartimentos laterales en presencia de metástasis del compartimento central (BTA).
- Deben conservarse el músculo esternomastoideo, la vena yugular interna y los nervios accesorios si no hay invasión directa de los mismos. No se requiere la disección de rutina de los niveles I-IIb ni Va, a no ser que haya ganglios palpables o sospechosos (BTA).
- Cuando existe sospecha o evidencia de afectación ganglionar mediastínica, por debajo de la vena braquiocefálica y

no evidencia de metástasis a distancia, considerar cirugía mediante esternotomía (BTA).

- El aumento de la relación de ganglios afectados/ganglios resecaados, se asocia a pobre supervivencia.
- Realizar tiroidectomía aunque exista afectación regional extensa o enfermedad metastásica a distancia. Puede ser apropiada una cirugía menos agresiva sobre el compartimento central y lateral para preservar el habla, la deglución, la función de las paratiroides y la movilidad del hombro. Considerar radioterapia externa (RE) o terapia sistémica y otras estrategias no quirúrgicas para alcanzar el control local del tumor.
- Si se detecta CMT tras hemitiroidectomía completar la tiroidectomía si mutación germinal en RET positiva, niveles elevados de calcitonina post-quirúrgica, pruebas de imagen sugestivas de CMT residual y ante la presencia de un nódulo linfático aumentado de tamaño con calcitonina normal (ATA). No es esencial completar tiroidectomía si CMT < 5 mm, esporádico, unifocal e incidental (BTA).
- Considerar la reintervención con intención curativa en pacientes con inadecuada disección ganglionar, si la calcitonina pre-quirúrgica es < 1.000 pg/ml y existen cinco o menos ganglios afectos sin extensión extratiroidea (ATA y BTA).
- Preservar las paratiroides *in situ* o en un pedículo vascular. Si se han resecado todas las paratiroides y/o ninguna parece viable, trasplantar fragmentos glandulares en el musculo esternocleidomastoideo en los casos de CMT esporádico y si CMT hereditario con mutación de baja penetrancia de HPP. Si CMT hereditario con mutación de alta penetrancia de HPP, trasplantarlo en lecho muscular heterotópico (Anexo 2).
- Tras la cirugía estadiar al paciente según la clasificación TNM (Anexo 1); dar dosis sustitutiva de levotiroxina con objetivo de mantener TSH en rango de eutirodismo y si hipocalcemia administrar calcio y vitamina D.
- Medir calcitonina y CEA, tres meses después de la cirugía. Si están indetectables o en rango normal, medirlos cada

- 6 meses durante un año y luego anualmente. Un nivel de calcitonina estimulada  $< 10$  pg/ml puede indicar curación.
- Si calcitonina post-quirúrgica  $< 150$  pg/ml, realizar examen físico y ecografía cervical. Si ambos son negativos realizar revisiones cada 6 meses con examen físico, calcitonina, CEA y ecografía.
  - Si calcitonina post-quirúrgica  $> 150$  pg/ml, realizar ecografía cervical, TC torácico, RM hepática con contraste o TC hepático de tres fases contrastado, gammagrafía ósea o RM de pelvis y esqueleto axial.
  - Se puede solicitar FDG-PET-TC,  $^{111}\text{In}$ -Octreotide o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET-TC cuando las pruebas anteriores han sido poco útiles. Este último ha resultado superior a otras técnicas si la calcitonina está muy elevada. EL FDG-PET-TC puede ser útil en el re-estadiaje de la enfermedad agresiva asociada a rápido incremento de marcadores tumorales, particularmente si calcitonina  $> 1.000$  pg/ml.
  - El tiempo de duplicación de calcitonina y CEA es un factor independiente predictor de supervivencia. Se deben medir después de la cirugía cada 6 meses para calcular su tiempo de duplicación, si éste es mayor de 6 meses, la supervivencia a los 5 y 10 años es del 92 y 37%, respectivamente; si es menor de 6 meses la supervivencia es del 25 y 8%, respectivamente.
  - La resección quirúrgica de la enfermedad locorregional persistente/recurrente sin enfermedad metastásica a distancia debe incluir la disección del compartimento central o lateral con evidencia de enfermedad confirmada por prueba de imagen o por biopsia.
  - Evitar procedimientos quirúrgicos "limitados" como la resección exclusivamente de los ganglios marcadamente afectados, a no ser que haya habido una cirugía extensa previa.
  - El tratamiento con radioyodo no está indicado salvo coexistencia de PTC o FTC.
  - Considerar RE cervical/mediastínica, si existe alto riesgo de recurrencia local (CMT residual macro o microscópico, extensión extratiroidea, metástasis linfática extensa) y en

pacientes con alto riesgo de obstrucción de la vía aérea. No utilizar para consolidar una cirugía inadecuada.

- Realizar pruebas de imagen cerebral si síntomas neurológicos y en aquellos pacientes que son candidatos a terapia sistémica. Si existe metástasis única puede tratarse con resección quirúrgica o radiocirugía estereotáxica. Si son múltiples pueden tratarse con RE.
- Realizar descompresión quirúrgica urgente (o radioterapia en no candidatos) si existe metástasis ósea con compresión medular. Si existe fractura o es inminente, realizar cirugía, termo-ablación, cementación o RE. Puede utilizarse denosumab o bisfosfonatos en metástasis dolorosas.
- Considerar resección quirúrgica en metástasis pulmonar única. Si metástasis múltiples progresivas considerar terapia sistémica.
- Considerar resección quirúrgica de metástasis hepática única. Si enfermedad diseminada de más de 30 mm de tamaño y menos de un tercio de afectación hepática considerar quimioembolización.
- Extirpar la metástasis cutánea única. Las múltiples pueden tratarse mediante inyección de etanol o radioterapia externa.
- Considerar la reintervención de cuello y mediastino incluso con metástasis a distancia, para minimizar el riesgo de compromiso de la vía aérea, esófago, o nervios recurrentes.
- Considerar la realización de biopsia hepática laparoscópica o abierta para excluir metástasis oculta en pacientes con enfermedad cervical recurrente/persistente, antes de someterlos a reintervenciones cervicales prolongadas y exhaustivas.
- No administrar terapia sistémica a pacientes con niveles crecientes de calcitonina y CEA que no tengan evidencia de enfermedad metastásica. Tampoco con enfermedad metastásica de bajo volumen estable o con tiempos de duplicación de calcitonina y CEA superiores a 2 años.
- La quimioterapia con agentes citotóxicos presenta una tasa muy baja de respuestas y no debe administrarse.

TABLA 2. Divergencias entre las guías.

	ATA 2015	BTA 2014
Prevalencia en adultos	1-2%	3%
Clasificación del riesgo de CMT hereditario	3 categorías	4 categorías (ATA 2009)
Estudio de mutaciones somáticas	No recomendado	–
Prevalencia de mutación somática M918T	50%	40%
Estudio genético en pacientes con CMT sin fenotipo clásico	Análisis simple o escalonado de exones 10,11,8,13,14,15,16	Exones 10,11→13,14,15,16
Estudio genético en pacientes con fenotipo NEM2B	Codón M918T→A883F, y si ambos negativos secuenciar todo el gen	Codón 918 y 922 (exón 16), 883 (exón 15), 804 y 806 (exón 14)
Screening con calcitonina	Se recomienda que cada médico decida su utilidad en sus consultas	No hay suficiente evidencia para recomendar su uso
Puntos de corte de calcitonina tras estímulo con pentagastrina	No recomendación. Mencionan estudios con niveles > 100 pg/ml como positivo	Positivo > 250 pg/ml (mujeres), > 500 pg/ml (hombres)
Utilidad del test de estímulo para calcitonina en el diagnóstico diferencial de calcitonemias leves	La calcitonina no se incrementa tras estímulo con calcio/pentagastrina cuando es secundario a otras neoplasias	Raramente indicado para excluir falsos positivos de calcitonina .../...

**TABLA 2.** (Continuación) Divergencias entre las guías.

	ATA 2015	BTA 2014
¿Cuándo excluir feocromocitoma e HPP?	En pacientes con CMT hereditario	En todos los CMT, incluso en ausencia de historia familiar o síntomas
Nivel de calcitonina recomendado para solicitar estudio de extensión preoperatorio	Si > 500 pg/ml	Si > 400 pg/ml
¿Qué pruebas no se recomiendan para detectar metástasis a distancia?	No se recomienda 18-FDG-PET ni F-DOPA-PET	No se recomienda 18-FDG-PET
Informe anatomopatológico	Según el American College Pathologists Protocol	Según el Royal College of Pathologists dataset
Cirugía inicial	Tiroidectomía total y disección del compartimento central. Nivel VI	Tiroidectomía total y disección del compartimento central, teniendo como límite inferior de la disección la arteria innominada. Nivel VI-VII
Disección profiláctica del compartimento lateral ipsilateral	En función de los niveles de calcitonina	Si existe afectación del compartimento central .../...

TABLA 2. (Continuación) Divergencias entre las guías.

	ATA 2015	BTA 2014
Diseción profiláctica del compartimento lateral contralateral	Considerarlo si afectación lateral ipsilateral y calcitonina sérica > 200 pg/ml	No se recomienda en ausencia de afectación clínica o radiológica del compartimento central y lateral ipsilateral
Edad de tiroidectomía profiláctica: ATA muy alto riesgo	< 1 año (tal vez primeros meses)	< 1 año. (Preferiblemente 6 meses)
Linfadenectomía en tiroidectomía profiláctica de portadores	Si calcitonina > 40 pg/ml	Si calcitonina > 20 ng/L, 31 ng/L, 60 ng/L o 90 ng/L
Reevaluación postcirugía	A los 3 meses	A los 6 meses
Reevaluación postcirugía	Se establece como límite el nivel de 150 pg/ml de calcitonina para decidir las pruebas a solicitar en el estudio de extensión	No establecen un punto de corte de calcitonina. El estudio debe ser individualizado en cada caso en función de las características clínicas. Además proponen el uso de pruebas de medicina nuclear como estudios de extensión

- Se han realizado estudios con diversos inhibidores de tirosina kinasa. Cabozantinib y vandetanib han demostrado su eficacia para prolongar la supervivencia libre de progresión y son los aprobados para tratamiento de CMT metastásico avanzado sintomático y/o en progresión.
- Los inhibidores de mTOR pudieran resultar útiles en el futuro para el tratamiento de CMT avanzado.
- No puede recomendarse el uso rutinario de terapias con moléculas radiomarcadas, pero puede considerarse la inclusión en ensayos clínicos.
- Debiera valorarse la inclusión en ensayos clínicos a pacientes sin respuesta a tratamientos aprobados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cabanillas ME, Hu MU, Jimenez C, Grubbs EG, Cote GJ. Treating medullary thyroid cancer in the age of targeted therapy. *Int J Endocr Oncol*. 2014; 1: 203-16.
2. Pappa T, Alevizaki M. Management of hereditary medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2016; 53: 7-17.
3. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25: 567-610.

**ANEXO 1.** Clasificación TNM (*American Joint Committee on Cancer*).

Descripción	
<b>Tumor primario (T)<sup>a</sup></b>	
TX	No se puede evaluar un tumor primario
T0	No hay prueba de tumor primario
T1	El tumor mide $\leq 2$ cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides
T1a	El tumor mide $\leq 1$ cm y se limita al tiroides
T1b	El tumor mide $> 1$ cm, pero $\leq 2$ cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides
T2	El tumor mide $> 2$ cm, pero $\leq 4$ cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides
T3	El tumor mide $> 4$ cm en su dimensión mayor limitado al tiroides o cualquier tumor con mínima extensión extratiroidea (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos peritiroideos)
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente
T4b	Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)<sup>b</sup></b>	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis hasta Nivel IV (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos o délficos)
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (Nivel VII)
	.../...

**ANEXO 1.** (Continuación) Clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer).

Descripción			
<b>Metástasis a distancia (M)</b>			
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Hay metástasis a distancia		
<b>Estadio anatómico/grupos pronósticos</b>			
Estadio I	T1, N0, M0	Estadio IVA	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Estadio II	T2, N0, M0 T3, N0, M0	Estadio IVB	T4b, Cualquier N, M0
Estadio III	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0	Estadio IVC	Cualquier T, Cualquier N, M1

<sup>a</sup>Todas las categorías se pueden subdividir como sigue: (s) tumor solitario y (m) tumor multifocal (el tumor más grande determina la clasificación).

<sup>b</sup>Los ganglios linfáticos regionales son los del compartimiento central, los cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

**ANEXO 2.** Relación entre las mutaciones RET y el riesgo de CMT agresivo en los síndromes NEM-2A y NEM-2B y en la incidencia de feocromocitoma, HPP, LCA y EH.

Mutación en RET	Exon CMT	Nivel de riesgo	Incidencia de feocromocitoma <sup>a</sup>	Incidencia de HPP <sup>a</sup>	Incidencia de LCA <sup>b</sup>	Incidencia de EH <sup>b</sup>
G533C	8	Moderado	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	Moderado	+ /++	+	N	Y
C611F/G/S/Y/W	10	Moderado	+ /++	+	N	Y
C618F/R/S	10	Moderado	+ /++	+	N	Y
C620F/R/S	10	Moderado	+ /++	+	N	Y
C630R/Y	11	Moderado	+ /++	+	N	N
D631Y	11	Moderado	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	Alto	+++	++	Y	N
K666E	11	Moderado	+	-	N	N
E768D	13	Moderado	-	-	N	N
L790F	13	Moderado	+	-	N	N
V804L	14	Moderado	+	+	N	N
V804M	14	Moderado	+	+	Y	N
A883F	15	Alto	+++	-	N	N
S891A	15	Moderado	+	+	N	N
R912P	16	Moderado	-	-	N	N
M918T	16	Muy Alto	+++	-	N	N

<sup>a</sup>Incidencia de feocromocitoma e HPP: + = \*10%; ++ =\*20-30%; +++ = \*50%.

<sup>b</sup>Y: asociación positiva, N: asociación negativa.



---

# TERAPIA SISTÉMICA EN EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

I. Matos García, J. Capdevila Castellón

---

## INTRODUCCIÓN

El incremento en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma medular de tiroides (CMT) ha permitido en los últimos años el desarrollo de fármacos dirigidos a bloquear las alteraciones moleculares que conducen a la progresión tumoral. Podemos dividir las alteraciones moleculares que conducen a la progresión tumoral en aquellas que promueven la proliferación tumoral, como las que ocurren en el proto-oncogén RET en diferentes codones, afectando a más del 90% de los CMT asociados a síndromes hereditarios y al 50% de los casos esporádicos, siendo la más prevalente la mutación M918T, o las descritas en RAS; y, por otro lado, aquellas alteraciones que favorecen el desarrollo del microambiente tumoral, a través de la neoangiogénesis mediada por diferentes moléculas, como el receptor del factor de crecimiento vascular (VEGFR) y sus ligandos (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) o el receptor de crecimiento hepatocitario (MET).

Previo a la era de los inhibidores tirosina kinasas (ITK), no existía ningún tratamiento aprobado para el CMT metastásico. Esquemas de quimioterapia basados en doxorubicina o combinaciones de dacarbazina y 5-fluorouracilo habían demostrado bajas tasas de respuestas alrededor de un 10-20%<sup>(1)</sup>, siendo además de corta duración y con un porcentaje elevado de efectos secundarios y sin impacto en supervivencia, por lo que hoy en día no podemos considerarlos como opciones de tratamiento en primera línea y han de quedar relegados a casos seleccionados en líneas posteriores.

De igual modo el tratamiento con radionúclidos, como [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC, solo ha sido evaluado en un estudio clínico fase II<sup>(2)</sup>, por lo que su utilización debe ser en casos seleccionados y si fuera posible dentro de ensayos clínicos.

Los dos únicos fármacos aprobados por la FDA y la EMA que han demostrado eficacia y seguridad en CMT metastásico, en sendos ensayos clínicos fases III randomizados, doble ciego y controlados con placebo, han sido vandetanib y cabozanti-nib, que comentaremos a continuación.

### RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Vandetanib es un multi-ITK, capaz de bloquear RET, VEGFR 2-3 y EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), que ha sido evaluado en pacientes con CMT metastásico o localmente avanzado irresecables, en un ensayo clínico fase III (estudio ZETA) prospectivo, aleatorizado 2:1 y doble ciego, en que se comparaban 300 mg de vandetanib frente a placebo<sup>(3)</sup>. Como criterios de inclusión destacables, el paciente debía tener enfermedad medible por criterios RECIST 1.0, niveles de calcitonina  $\geq 500$  pg/ml y *performance status*  $\leq 2$ , no siendo necesaria la determinación de mutaciones en RET para su inclusión, ni progresión radiológica documentada. El objetivo principal del estudio era la supervivencia libre de progresión (SLP). 331 pacientes fueron randomizados, la mediana de SLP para placebo fue de 19,3 meses y no se ha encontrado aún la mediana en el brazo de vandetanib, con una reducción del 54% del riesgo de progresión (HR, 0,46; 95% CI, 0,31 a 0,69;  $P < 0,001$ ), aunque se estima entorno a 30,5 meses basado en un modelo de Weibull. La tasa de respuestas objetivas para vandetanib fue del 45%, siendo para placebo del 1% (13% en el momento del entrecruzamiento de brazos cuando los pacientes tratados con placebo recibieron vandetanib). No existen diferencias en supervivencia global precisamente por el entrecruzamiento de brazos de tratamiento y el 93% de los pacientes que progresaron en el brazo de placebo recibieron posteriormente vandetanib. Las determinaciones de mutaciones en RET fue positiva en muestra tumoral en el 52% de los

pacientes, negativa en el 2,7% y desconocida en el 45,3%. Por tanto, la eficacia de este tratamiento en pacientes con CMT sin alteración molecular en RET es desconocida.

En lo que respecta a la seguridad de vandetanib, en el estudio ZETA el 13% de los pacientes tratados con vandetanib tuvieron que discontinuar de forma permanente el tratamiento debido a toxicidad, siendo además necesario disminuir la dosis del fármaco en el 35% de los pacientes por efectos adversos y únicamente en el 3% en los aleatorizados a placebo. Los efectos secundarios más frecuentes en el brazo de vandetanib fueron: diarrea, toxicidad cutánea, náuseas, hipertensión, fatiga, dolor de cabeza y pérdida de apetito (todos ellos en más de un 20% de los pacientes). Los efectos adversos grado 3 o superiores fueron del 47% con vandetanib, siendo los más frecuentes: diarrea (11%), hipertensión (9%), prolongación en el electrocardiograma del intervalo QT (8%), fatiga 6% y pérdida de peso (4%).

Por tanto, se trata de un fármaco eficaz, pero con un perfil de seguridad complejo, por lo que debe ser administrado por especialistas que estén habituados a la utilización de ITK. En la tabla 1 se exponen las situaciones en las que es recomendable realizar reducciones de dosis y en la tabla 2 los niveles de dosis.

Cabozantinib es un multi-ITK, el cual es capaz de bloquear RET, VEGFR2 y c-MET. Al igual que el fármaco anterior, ha sido evaluado en CMT, en un ensayo clínico fase III (estudio EXAM) prospectivo, aleatorizado 2:1 y doble ciego, en el que se comparaba cabozantinib 140 mg frente a placebo<sup>(4)</sup>. La diferencia más notable respecto al ensayo clínico anterior es que en este estudio, como criterio de inclusión, los pacientes debían estar en progresión radiológica por criterios mRECIST al *screening*, comparada con una prueba de imagen previa en los últimos 14 meses y por revisión centralizada. Por lo que se trata de una población de peor pronóstico; sin embargo, el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento sistémico previo a la inclusión del estudio fue similar en ambos ensayos, 39% en el brazo de vandetanib (ZETA)

y 37% en el brazo de cabozantinib (EXAM). Cabe destacar que en este último hasta en un 11,4% los pacientes habían recibido previamente vandetanib.

La mutación de RET fue positiva en el 48,2%, negativa en el 12% y desconocida en el 39% de los pacientes. El objetivo principal del estudio era SLP. La mediana en el brazo de cabozantinib fue de 11,2 meses y de 4 meses en grupo de placebo, con una reducción del riesgo de progresión del 72% [HR= 0,28 (95% CI, 0,19 a 0,40;  $P < 0,001$ )]. Todos los subgrupos analizados mostraban un incremento en SLP a favor de cabozantinib, estadísticamente significativo, a excepción de los pacientes sin mutaciones en RET donde únicamente se observó una tendencia, probablemente por el reducido número de pacientes del subgrupo. La tasa de respuestas objetivas fue favorable a cabozantinib, siendo del 28%, ningún paciente en el brazo de placebo presentó una respuesta objetiva.

Respecto a la seguridad del fármaco, el 22% de los pacientes en el brazo de cabozantinib discontinuaron tratamiento de forma permanente por un 6% en el brazo de placebo, la causa principal (16%) fueron efectos adversos. La interrupción del tratamiento por toxicidad se produjo en un 65% en el brazo de cabozantinib por un 17% en el brazo de placebo, mientras que la reducción de dosis tuvo que llevarse a cabo en el 79% y 9%, respectivamente. Los efectos secundarios más frecuentes con cabozantinib fueron: diarrea, eritrodisestesia palmo-plantar, pérdida de peso, pérdida de apetito, náuseas, fatiga, disgeusia e hipertensión (todos ellos en  $> 30\%$  de los pacientes). Los efectos grado 3 o superiores fueron del 33% en el brazo de placebo y del 69% en el de cabozantinib, siendo los más frecuentes: diarrea (15,9%), eritrodisestesia palmo-plantar (12,6%), fatiga (9,3%) e hipertensión (8,4%). Debido a la magnitud de los efectos secundarios y la necesidad de reducción de dosis durante el estudio, actualmente un ensayo clínico fase II (XL 184-04), está evaluando la eficacia y seguridad de cabozantinib 60 mg vs 140 mg en población con las mismas características que el estudio EXAM. En la tabla 1 se resumen las situaciones

**TABLA 1.** Criterios de modificación de dosis vandetanib y cabozantinib.

Grado de toxicidad (CTCAE v4.0)	Recomendaciones de manejo
EAs grado 1 o grado 2	Continuar con la misma dosis si EAs es tolerable
EAs grado 2 intolerable o no manejable	Interrumpir tratamiento hasta EAs manejable o grado 1 y continuar con la misma dosis 2º evento interrumpir y posteriormente reanudar con un nivel de dosis inferior.
EAs grado 3	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad pueda ser manejable fácilmente y continuar con un nivel de dosis inferior
EAs grado 4	Interrumpir tratamiento, si recuperación de la toxicidad, valorar de forma individualizada si existe un claro beneficio con el tratamiento para continuar con un nivel de dosis inferior.

\*CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*);  
EAs: *adverse events*.

**TABLA 2.** Niveles de dosis de vandetanib y cabozantinib.

Fármaco	Vandetanib	Cabozantinib
Dosis inicial	300 mg	140 mg
1º nivel de reducción de dosis	200 mg	100 mg
2º nivel de reducción de dosis	100 mg	60 mg

en las que es recomendable reducir la dosis y en la tabla 2 los niveles de dosis de cabozantinib.

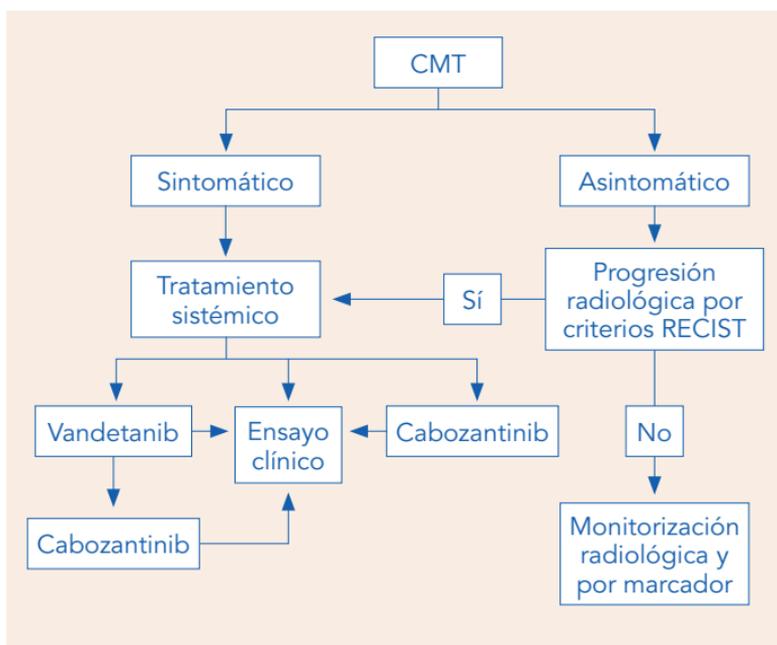
### COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

Dada la escasez de fármacos aprobadas para el CMT metastásico, apenas existen divergencias entre las guías europeas y norteamericanas (*British Thyroid Association [BTA]*, y la *American Thyroid Association [ATA]*). Ambas coinciden en la utilización de cualquiera de los dos fármacos en pacientes

sintomáticos por la enfermedad y/o en los que se objetive progresión radiológica de la enfermedad. La elevación progresiva de marcadores tumorales, sin clínica asociada ni progresión radiológica, no debe ser un criterio único para iniciar un tratamiento con ITK. La elección de uno u otro depende más del perfil de seguridad, acorde a las comorbilidades de cada paciente, si bien es verdad que si buscamos una estrategia de tratamiento, tenemos datos de cabozantinib tras progresión a vandetanib, pero no al revés, en estos estudios fase III. En el anexo 1 se incluye un algoritmo de tratamiento donde se refleja que no debemos olvidarnos la opción de incluir a estos pacientes en ensayos clínicos, dado la escasez de tratamiento aprobados en esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Pulligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol.* 1994; 5: 763-5.
2. Iten F, Müller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Mäcke HR, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 6696-702.
3. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Samtoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 134-41.
4. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Chöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3639-46.



**ANEXO 1.** Algoritmo de tratamiento sistémico en carcinoma medular de tiroides metastásico.



# CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

P. Reguera Puertas, P. Gajate Borau, T. Alonso Gordo, E. Grande Pulido

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) constituye una entidad poco frecuente dentro de los tumores malignos de tiroides (CT), suponiendo únicamente del 1,3 al 9,8% de este grupo<sup>(1)</sup>. Sin embargo, desde el punto de vista clínico se diferencia de los demás subtipos por una elevada agresividad con una alta capacidad de invasión local y de diseminación a distancia. Esto provoca que a pesar de su baja incidencia, sea responsable del 50% de las muertes por CT<sup>(2)</sup>.

El CAT ocurre a una edad más avanzada que el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años<sup>(2)</sup>, y una mayor frecuencia en el sexo femenino (60-70%)<sup>(3)</sup>. Los factores de riesgo no están bien definidos, aunque se ha observado una asociación con diferentes patologías tiroideas benignas, como el bocio en > 80% de los casos, exposición a radiación o el estatus socioeconómico bajo<sup>(1,3)</sup>.

Al contrario que los subtipos más diferenciados se ha observado un descenso en la incidencia de CAT, lo que se ha atribuido a un mejor manejo del CDT, al aumento de yodo en la dieta, a la mayor frecuencia de un tratamiento quirúrgico precoz del bocio y a un mejor diagnóstico diferencial con otras entidades por la incorporación de nuevos métodos inmunohistoquímicos<sup>(1,2)</sup>.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Presentación

La forma de presentación más típica es una masa cervical de crecimiento rápido, generalmente bilateral y dura a la

palpación, con un tamaño > 5 cm en el 80% de los casos. Los síntomas acompañantes más frecuentes son disfagia (38%), disfonía (33%), disnea (27%), dolor (16%), tos y hemoptisis (10%) y síndrome de vena cava superior (8%)<sup>(2)</sup>. Al diagnóstico, las tasas de invasión traqueal, esofágica y de arteria carótida son de 69%, 55% y 39%, respectivamente<sup>(3)</sup>, con una proporción de metástasis a distancia del 15-50% de los casos<sup>(3)</sup>. Los órganos más frecuentemente afectados por metástasis de CAT son el pulmón y la pleura (80-90%), el hueso (5-15%) y el sistema nervioso central (SNC) (5-10%)<sup>(1,3)</sup>.

### Diagnóstico anatomopatológico

Aunque el diagnóstico de CAT pueda sospecharse clínicamente, siempre se requiere una confirmación histológica. El diagnóstico morfológico por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser suficiente, pero no siempre se obtiene material adecuado y representativo con este método. Por lo que habitualmente es necesaria una biopsia con aguja gruesa (BAG) o una biopsia abierta<sup>(1,3)</sup>.

En el examen histopatológico, son hallazgos frecuentes la alta actividad proliferativa con numerosas figuras mitóticas y mitosis atípicas, la necrosis extensa e infiltrados inflamatorios<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye otras entidades como el carcinoma de tiroides pobremente diferenciado, el carcinoma escamoso de tiroides, varios subtipos de linfoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma metastásico de otro origen primario, melanoma metastásico y sarcomas entre otros. El diagnóstico morfológico con apoyo de las tinciones inmunohistoquímicas es fundamental para excluir otras entidades tratables menos agresivas que puedan confundirse con el CAT<sup>(1)</sup>. Es muy típica la tinción inmunohistoquímica de p53, así como la pérdida de positividad para tiroglobulina, TTF1 y PAX8, lo que ayuda en el diagnóstico diferencial con el CDT o a distinguir áreas del tumor en que coexistan ambas entidades<sup>(1)</sup>.

Un punto clave en el informe anatomopatológico es el hallazgo y proporción de áreas de CDT coexistentes, que apoya el diagnóstico definitivo de CAT al excluir un carcinoma

**TABLA 1.** Frecuencia y pronóstico por estadio.

Estadio	Proporción al diagnóstico	Supervivencia a 1 año
Todos		10-20%
IVA	10%	72,7%
IVB	40%	24,8%
IVC	50%	8,2%

metastásico, además aporta información pronóstica y ayuda a orientar el manejo terapéutico<sup>(1)</sup>.

El CAT se caracteriza desde el punto de vista molecular por acumular de forma progresiva múltiples alteraciones cromosómicas. Las mutaciones somáticas más comunes se encuentran en p53 y  $\beta$ -catenina, además se pueden encontrar otras alteraciones habituales en CDT como son BRAF, RAS, PIK3CA y PTEN. Aunque a día de hoy estas alteraciones moleculares no tienen implicaciones diagnósticas o terapéuticas, son una potencial diana terapéutica para el tratamiento de estos pacientes<sup>(1)</sup>.

### Estadificación y pronóstico

Todos los CAT se consideran estadio IV según la clasificación TNM. El estadio IVA incluye los tumores con enfermedad intratiroidea, el estadio IVB los que tienen extensión extratiroidea macroscópica y el estadio IVC abarca los casos en que existen metástasis a distancia. En la tabla 1 se recoge la frecuencia y la supervivencia a 1 año de cada estadio<sup>(1,3)</sup>.

El pronóstico es muy pobre, con una mediana de supervivencia global de 2,5-8,5 meses<sup>(2)</sup>. Los factores de mal pronóstico más establecidos son el estadio, la edad avanzada, el sexo masculino, un gran tamaño tumoral, síntomas agudos al diagnóstico y leucocitosis<sup>(3,4)</sup>.

### Pruebas complementarias

Para completar el estudio de un paciente con un CAT se debe realizar una exploración física completa y análisis de

sangre que deben incluir un hemograma completo, bioquímica (incluyendo electrolitos, calcio, fósforo, urea, creatinina, glucosa y perfil hepático), valoración de TSH y tiroxina libre, estudio de coagulación y tipaje y pruebas cruzadas si se planea una resección quirúrgica<sup>(1)</sup>.

Por otra parte, se precisan estudios radiológicos para definir la extensión de la enfermedad y el estadio:

- Es obligatoria la realización de tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o ecografía de alta resolución del cuello y mediastino superior para evaluar la extensión del tumor primario, la afectación de grandes vasos y tracto aerodigestivo superior, valorar la afectación de los compartimentos ganglionares cervicales central y laterales y determinar si es factible la resección quirúrgica<sup>(1,3)</sup>.
- Para la exclusión de metástasis a distancia se debe realizar TC o tomografía por emisión de positrones utilizando <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa fusionada con TC (PET/TC). Si está disponible, esta última técnica es particularmente útil para la valoración de metástasis a distancia, ayudando además a diferenciar metástasis de CAT coincidentes con metástasis de CDT, dada la mayor captación de glucosa de las células del CAT<sup>(1,3)</sup>. Para la exclusión de metástasis en sistema nervioso central (SNC) la RMN (especialmente) o TC son más sensibles que la PET<sup>(1)</sup>, mientras que para la detección de metástasis óseas la gammagrafía es poco útil en el CAT dado que su naturaleza es más frecuentemente lítica<sup>(1)</sup>.
- Una parálisis de cuerda vocal es muy frecuente en pacientes con CAT, por lo que se debe realizar una exploración endoscópica del área laríngea que ayudará a valorar si hay afectación directa tumoral de la laringe y tráquea superior<sup>(1,3)</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad locorregional

Una vez que el diagnóstico de CAT se ha establecido, es imprescindible una correcta coordinación y comunicación entre las diferentes especialidades que van a intervenir en el

tratamiento y cuidado del paciente. El manejo de estos pacientes debería discutirse en comité de tumores multidisciplinar.

Un objetivo importante de la valoración del paciente y de la extensión de la enfermedad es poder identificar la pequeña proporción de pacientes con buen estado general y enfermedad localizada (estadios IVA/IVB) que se puedan beneficiar de un tratamiento multimodal. La resección quirúrgica asociada con radioterapia y quimioterapia consigue los mejores resultados de control local y supervivencia<sup>(5)</sup>.

En relación con la intervención quirúrgica, se debe establecer si es posible una resección macroscópica tumoral (R0 o R1) sin una morbilidad o mortalidad significativas, teniendo en cuenta que el objetivo es radical. La técnica debería incluir la tiroidectomía total o subtotal junto con disección ganglionar terapéutica de los compartimentos ganglionares cervicales central y laterales, así como resección en bloque si existe invasión extratiroidea<sup>(1,3)</sup>. En pacientes irresecables o con enfermedad avanzada, la cirugía únicamente se podría plantear como tratamiento paliativo en aquellos en los que exista una obstrucción actual o potencial de la vía aérea, ya que la cirugía citorreductora no ha mostrado beneficio ni en el control local ni en la supervivencia de estos pacientes.

Tras una resección R0 o R1 se debería considerar la posibilidad de tratamiento adyuvante con radioterapia (RT) habitualmente en combinación con quimioterapia, puesto que mejora tanto el control local como la supervivencia de los pacientes<sup>(6)</sup>. No hay evidencia suficiente para sugerir dosis o regímenes de fraccionamiento concretos, pero parece que los mejores resultados tanto de eficacia como de toxicidad se obtienen con dosis > 40 Gy y técnicas de IMRT<sup>(1,3)</sup>. Si se decide aplicar RT, el tratamiento debería comenzar lo antes posible, tan rápido como disminuya el edema postoperatorio, lo que suele acontecer 2-3 semanas tras la cirugía<sup>(1)</sup>. Además, en pacientes con buen estado general se debe valorar la quimioterapia concurrente con la radioterapia, ya que en series retrospectivas se ha observado una mejoría en términos de supervivencia. Los regímenes concurrentes estudiados incluyen: cisplatino

semanal, doxorubicina semanal o trisemanal, carboplatino/paclitaxel semanal, doxorubicina/docetaxel cada 3-4 semanas y paclitaxel semanal<sup>(1,3)</sup>.

En el caso de enfermedad localizada pero irreseccable, se podría considerar el tratamiento primario con RT asociada o no a quimioterapia y una reevaluación posterior para determinar la posibilidad de un rescate quirúrgico<sup>(1,3)</sup>.

### **Tratamiento de la enfermedad metastásica**

A pesar de la falta de evidencia en ensayos clínicos de que el tratamiento sistémico mejore la calidad de vida o la supervivencia de los pacientes, debe ser considerado en el tratamiento del CAT diseminado.

Debido al mal pronóstico y a la ausencia de fármacos que hayan demostrado beneficio, se recomienda la inclusión de pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible. Los agentes quimioterápicos con actividad clínica más establecida son los taxanos (paclitaxel y docetaxel), las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) y los platinos (cisplatino y carboplatino), con los que se han reportado unas tasas de respuesta que oscilan entre el 5% y el 53%, pero que muy ocasionalmente ofrecen un porcentaje mayor del 10% de pacientes vivos al año del diagnóstico<sup>(1,3)</sup>. Por otra parte, se han estudiado varios tratamientos dirigidos con malos resultados en cuanto a eficacia, destacando entre estos los agentes antimicrotúbulo como la fosbretabulina o los inhibidores de la tirosina kinasa como el sorafenib o el axitinib<sup>(7)</sup>. Los datos más prometedores en cuanto a actividad clínica en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides avanzado provienen de lenvatinib, un inhibidor multikinasa contra los principales receptores implicados en la angiogénesis tumoral así como otros receptores de tirosina kinasa como el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos implicado en resistencia a angiogénesis y mantenimiento del estroma tumoral. En 17 pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides, lenvatinib mostró una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,4 meses (1,7-12,9), una mediana de supervivencia global de 10,6 meses (3,8-19,8) y 4

de los 17 pacientes (23,5%) evidenciaron respuesta radiológica objetiva de su enfermedad avanzada con una tasa de control de la enfermedad que llegó al 94,1%. Desafortunadamente la escasa incidencia de esta enfermedad dificulta enormemente el desarrollo de estudios aleatorizados<sup>(8)</sup>.

### COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

Las recomendaciones de las guías de la ATA y la BTA aportan en global un nivel de evidencia bajo, reflejo de la escasez de estudios en CAT debido a su rareza. Por esto mismo ambas destacan sugerencias generales comunes: el estudio y manejo de los pacientes en el seno de un equipo multidisciplinar altamente funcional, la necesidad de un diagnóstico rápido y preciso de cara a comenzar un tratamiento precoz (por la especial agresividad tumoral del CAT), la importancia de la información al paciente, el establecimiento de metas en el manejo y el proceso de toma de decisiones (dado el delicado balance entre la agresividad del tumor, la escasa eficacia de los tratamientos disponibles y los efectos secundarios), así como la atención constante al control de los síntomas recurriendo de manera precoz a la experiencia de un equipo de cuidados paliativos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012; 22: 1104-39.
2. Jiménez-Fonseca P, Gómez Sáez JM, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón Llopis C, et al. Spanish consensus for the management of patients with anaplastic cell thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2016 [En prensa].
3. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.
4. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from

- the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997; 79: 564-73.
5. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer*. 2001; 91: 2335-42.
  6. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005; 103: 1330-5.
  7. Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, Wasman JK, Cooney MM, Savvides PS, et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid*. 2009; 19: 233-40.
  8. Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. Phase II study of lenvatinib in patients with differentiated, medullary, and anaplastic thyroid cancer: Final analysis results. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl): abstr 6088.

---

# CLAVES DEL SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO

E. Álvarez-García

---

## INTRODUCCIÓN

La novedad más relevante que plantean ambas guías en cuanto al seguimiento bioquímico, es su utilización para la estadificación dinámica del riesgo para el manejo individualizado de los pacientes con CDT. La guía británica<sup>(1)</sup> establece tres niveles de respuesta al tratamiento inicial, con distintos criterios bioquímicos, y la guía americana<sup>(2)</sup> establece cuatro niveles de respuesta, evaluable en cualquier momento, 3 de los cuales están muy influidos por el perfil bioquímico. Esta última, además, introduce valores de corte de Tg para métodos de medida de segunda generación y la tendencia de la concentración de anti-Tg (Tabla 1).

La aplicación clínica adecuada del sistema de estadificación dinámica del riesgo depende de forma directa de la disponibilidad y de la calidad de las pruebas bioquímicas empleadas (Tg y anti-Tg).

La guía ATA 2015 recomienda el uso de la Tg postquirúrgica tras tiroidectomía total, y proponen considerarla en el caso de la lobectomía, a la hora de guiar el tratamiento subsiguiente. Esto es de especial trascendencia en los casos de riesgo inicial intermedio ATA en los que una Tg elevada podría indicar el tratamiento ablativo.

## RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

### Tiroglobulina

Ningún punto de corte puede descartar la recidiva con una fiabilidad completa y en algunas ocasiones la Tg basal,

**TABLA 1A.** Estadificación dinámica del riesgo, según la guía británica 2014, en función de la respuesta bioquímica a la terapia inicial, evaluada a los 9-12 meses después de la tiroidectomía total y radioablación. (*Adaptado de ref. 1*).

Respuesta excelente	Respuesta indeterminada	Respuesta incompleta
Tg basal y estimulada < 1 ng/ml	Tg basal < 1 ng/ml, y Tg estimulada ≥ 1 ng/ml y < 10 ng/ml	Tg basal ≥ 1 ng/ml, o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml, o Concentración de Tg en ascenso

*En ausencia de interferencia en la medida de Tg, por tanto sin presencia de anti-Tg.*

**TABLA 1B.** Estadificación dinámica del riesgo, según la guía ATA 2015, en función de la respuesta bioquímica a la terapia, evaluada en cualquier momento del seguimiento de un paciente diagnosticado de CDT y tratado con tiroidectomía total y radioablación. (*Adaptado de ref. 2*).

Respuesta excelente	Respuesta indeterminada	Respuesta bioquímica incompleta	Respuesta estructural incompleta
Tg basal < 0,2 ng/ml*, o Tg estimulada < 1 ng/ml*	Tg basal detectable < 1 ng/ml*, o Tg estimulada detectable < 10 ng/ml*, o anti-Tg estables o en descenso	Tg ≥ 1 ng/ml*, o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml*, o anti-Tg en ascenso o aparición de novo de anti-Tg	Cualquier concentración de Tg o anti-Tg

\*Sin presencia de anti-Tg

e incluso la estimulada, pueden no identificar pacientes con cantidades relativamente pequeñas de tumor. La posibilidad de recidiva aumenta con el aumento del riesgo inicial<sup>(3)</sup>.

Los pacientes de riesgo intermedio y alto pueden requerir estudios estructurales o funcionales adicionales para

descartar la presencia de enfermedad no detectable por la ecografía y la Tg, antes de ser clasificados como de respuesta excelente<sup>(4)</sup>.

Los puntos de corte de Tg deben adaptarse a cada grupo de trabajo, y al paciente concreto, en función del método de medida usado, de la concentración de TSH en el momento de la evaluación (y de hCG o anticuerpos anti-receptor, si es el caso), la cantidad de tejido tiroideo residual después de la tiroidectomía, si se realizó radioablación o no y el intervalo de tiempo transcurrido desde la ablación, ya que la concentración de Tg frecuentemente disminuye durante meses o años después de la administración de yodo.

El tipo histológico del tumor también puede influir en la cantidad de Tg circulante y en el grado de respuesta al estímulo con TSH. Pacientes con tumores poco diferenciados pueden presentar persistencia de enfermedad con baja concentración, incluso indetectable, de Tg y baja respuesta al estímulo.

Son necesarios más estudios para el establecimiento de puntos de corte más precisos a la hora de definir la respuesta al tratamiento, sobre todo para los pacientes no sometidos a radioablación o los que solo han sufrido lobectomía.

La estadificación bioquímica dinámica es método dependiente y este influye sobre todo en el porcentaje de pacientes considerados como de respuesta indeterminada, que dependerá de la sensibilidad funcional del método de medida de Tg. Con frecuencia, es difícil asegurar si valores de concentración de Tg detectables, pero bajos, representan presencia de enfermedad o simplemente la persistencia de tejido tiroideo normal tras la terapia inicial.

Valores anormales de Tg pueden descender gradualmente a lo largo del tiempo sin tratamiento con radioyodo ni cirugía, en ausencia de enfermedad estructural identificable, variando su clasificación de respuesta bioquímica incompleta o indeterminada a excelente.

Un pequeño porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica incompleta o indeterminada demuestran un incremento progresivo de la Tg basal a lo largo del tiempo.

Si se observa una concentración de Tg estable o en descenso la actitud recomendada es el seguimiento, pero un incremento de concentración de Tg o de anti-Tg debe motivar exploraciones adicionales e incluso tratamiento adicional. Es prometedor el uso del tiempo de duplicación de Tg, o la proporción del incremento de Tg basal, para identificar a los pacientes con riesgo incrementado de desarrollar enfermedad estructural identificable<sup>(4)</sup>.

Una característica fundamental de los métodos de medida de Tg es su sensibilidad funcional. El uso de métodos de 2ª generación (sensibilidad funcional en torno a 0,1 ng/ml) reduce la necesidad de medir la Tg estimulada. Un Tg basal indetectable, usando estos métodos, tiene un elevado valor predictivo negativo en pacientes de bajo riesgo y todo parece indicar que una concentración de Tg, en tratamiento con tiroxina, por debajo de 0,1-0,2 ng/ml puede obviar la necesidad del estímulo en este grupo de pacientes<sup>(5)</sup>.

La tendencia de la concentración de Tg a lo largo del seguimiento, usando el mismo método de medida y evitando la influencia de procedimientos que provoquen liberación de Tg al torrente sanguíneo (PAAF, cirugía, radioyodo) y bajo el mismo grado de estimulación del receptor de TSH (habitualmente bajo terapia con tiroxina) tiene un gran valor, especialmente en pacientes con concentraciones bajas de Tg (< 1 ng/ml/respuesta indeterminada) y en aquellos que por su bajo riesgo no han sido sometidos a radioablación y, por tanto, en los que la detectabilidad de Tg no es criterio suficiente para indicar presencia de enfermedad. Los valores de Tg que se incrementan a lo largo del tiempo son sospechosos de progresión o recidiva de la enfermedad.

Una única Tg elevada debe ser confirmada repitiendo la medida antes de proceder a investigaciones adicionales.

No debe realizarse la medida de Tg antes de 3-4 semanas de la cirugía, según la guía ATA 2015, o de 6 semanas tras la cirugía o la administración de <sup>131</sup>I, según la guía británica 2014. Aunque este periodo parece suficiente para alcanzar el nadir de Tg, ello dependerá de la concentración prequirúrgica y de las características del paciente.

**TABLA 2.** Principales recomendaciones en cuanto a la periodicidad del seguimiento bioquímico, según la guía ATA 2015.

- La periodicidad del seguimiento bioquímico inicial debe ser cada 6-12 meses. En los pacientes de alto riesgo puede ser necesario hacerlo más frecuentemente
- En los pacientes de riesgo bajo e intermedio de la ATA, sometidos a ablación y con ecografía cervical negativa debe medirse la concentración de Tg sérica a los 6-18 meses bajo terapia con tiroxina, si se usa un método de 2ª generación, o tras estímulo con TSH, para verificar la ausencia de enfermedad
- En los pacientes de riesgo bajo e intermedio, con una respuesta excelente al tratamiento, no se recomienda repetir la medida de Tg estimulada con TSH
- En los pacientes con respuesta indeterminada, bioquímicamente incompleta o estructuralmente incompleta, se puede considerar repetir la medida de la Tg estimulada con TSH, tras tratamientos adicionales o la disminución espontánea de la concentración de Tg a lo largo del tiempo, para reevaluar la respuesta al tratamiento
- En los pacientes de riesgo bajo e intermedio de la ATA que logran respuesta excelente al tratamiento no está establecida la utilidad de la medida de Tg posterior. El intervalo entre controles puede prolongarse hasta al menos 12-24 meses
- En los pacientes de alto riesgo de la ATA (independientemente de la respuesta al tratamiento) y en todos los pacientes con respuesta bioquímica incompleta, estructural incompleta o indeterminada, se debería continuar midiendo la concentración de Tg al menos cada 6-12 meses durante varios años

La periodicidad del seguimiento bioquímico debe adaptarse al riesgo de recidiva del paciente, aunque no está muy bien establecida (Tabla 2).

La medida de la Tg puede estar interferida por anti-Tg, pero también por otros factores, como la presencia de anticuerpos heterófilos o el efecto Hook. Menos frecuentemente, se pueden producir falsos negativos de Tg debido a la incapacidad de secreción, o a la producción de Tg inmunológicamente inerte para el método de medida usado, por el tejido tumoral. Cuando el resultado de Tg no coincida con el

escenario clínico (por alta o baja) es recomendable consultar al especialista del laboratorio para descartar interferencias.

La combinación de rastreo diagnóstico con  $^{131}\text{I}$  positivo y Tg indetectable es muy rara en ausencia de interferencia por anti-Tg. En estos casos debe descartarse un falso positivo del rastreo antes de administrar  $^{131}\text{I}$ .

### Anticuerpos anti-Tg

La presencia de anticuerpos anti-Tg puede interferir en la medida de la concentración de Tg. Con los métodos inmunométricos, que son los utilizados en la gran mayoría de laboratorios clínicos para la medida de Tg, la presencia de estos autoanticuerpos puede producir una infraestimación de la concentración.

Siempre que se mida la concentración de Tg, debe medirse la de anti-Tg con un método preferentemente inmunométrico y suficientemente sensible<sup>(6)</sup>.

Solo debe considerarse fiable la medida de Tg cuando la concentración de anti-Tg sea indetectable. El punto de corte usado para anti-Tg debe ser la sensibilidad funcional del método de medida y nunca el usado para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoinmune<sup>(6)</sup>.

En los pacientes en los que se detecte la presencia de anti-Tg en suero, un resultado de Tg indetectable (medida con un método inmunométrico) no tiene valor para indicar ausencia de enfermedad residual o metástasis.

La presencia de anti-Tg también invalida la evaluación de la tendencia de la concentración de Tg a lo largo del seguimiento, puesto que una variación en la concentración de Tg de un control con respecto al previo puede deberse a variaciones en la magnitud de la interferencia, producida por cambios en la avidéz del autoanticuerpo, y no a cambios en la concentración real de Tg.

Existe gran variabilidad entre la sensibilidad de los métodos de anti-Tg y todos pueden producir falsos negativos. Cuando la anatomía patológica de la pieza quirúrgica indique la presencia de tiroiditis de Hashimoto y los anti-Tg séricos sean indetectables, sería conveniente medirlos por otro método antes de asegurar que no están presentes en suero<sup>(6)</sup>.

La evaluación longitudinal de la concentración de anti-Tg, usando siempre el mismo método de medida, es la herramienta más útil para el seguimiento bioquímico del CDT en pacientes con anti-Tg en circulación<sup>(7)</sup>.

En los pacientes con anti-Tg, sin tejido tiroideo remanente la concentración de anti-Tg desciende después de la tiroidectomía y radioablación, aunque el grado de descenso es variable y depende del tiempo transcurrido desde la ablación efectiva y en la guía ATA la presencia de anti-Tg en descenso se considera respuesta indeterminada. En los pacientes con persistencia de enfermedad la concentración de anti-Tg suele mantenerse o incrementarse a lo largo del tiempo.

Aunque la ausencia del descenso en la concentración de anti-Tg, el incremento, o su aparición *de novo* en circulación puede ser el primer indicador de recidiva, una elevación transitoria es esperable durante los primeros meses tras tratamiento con <sup>131</sup>I, cirugía o PAAF. Esta respuesta transitoria debe distinguirse de un incremento progresivo.

Debe tenerse en cuenta el efecto de los fármacos moduladores del sistema inmune, como el interferón, que pueden provocar ascensos o descensos de anti-Tg no relacionados con la evolución de la enfermedad. Es recomendable esperar al menos 6 meses desde el cese de la administración de estos fármacos, <sup>131</sup>I, cirugía o PAAF para medir la concentración de anti-Tg<sup>(6)</sup>.

Las diferencias de especificidad de los inmunoanálisis hacen que las cifras de concentración de Tg y anti-Tg que producen no sean intercambiables y obliga a que el seguimiento bioquímico adecuado se realice siempre en el mismo laboratorio y método de medida. Si el laboratorio cambia el método de medida deben reevaluarse todos los pacientes en seguimiento para establecer sus nuevas concentraciones basales.

### Tg postquirúrgica

La Tg sérica postoperatoria, antes de la ablación (en tratamiento con hormona tiroidea o tras el estímulo con TSH),

puede ayudar a determinar la persistencia de enfermedad o de restos tiroideos y a predecir la posible recidiva en el futuro y, por tanto, guiar la actitud terapéutica.

El riesgo de tener enfermedad persistente/recurrente aumenta según se eleva la concentración de Tg postoperatoria.

No se conoce el valor de corte óptimo para la Tg sérica postoperatoria, o la situación en la que se debería medir (en tratamiento con hormona tiroidea o tras estímulo con TSH), para guiar la toma de decisiones en cuanto a la administración de yodo radiactivo.

La Tg sérica postoperatoria parece ser más útil para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la ablación que para identificar a los que no la precisan. Por ejemplo, una Tg postoperatoria superior a 5-10 ng/ml puede llevar a indicar la ablación con yodo en pacientes de bajo riesgo o de riesgo intermedio de la ATA, que de otra forma no serían candidatos a radioablación. Por el contrario, en pacientes de alto riesgo una Tg postoperatoria inferior a 1 ng/ml no descarta la persistencia de la enfermedad por lo que es poco probable que esto altere la decisión de proceder a la ablación.

## COINCIDENCIAS Y DIVERGENCIAS

Las dos guías coinciden en la filosofía de usar los datos del seguimiento bioquímico, junto a las pruebas de imagen, para reevaluar a los pacientes, con el objetivo de reducir la intensidad del seguimiento en los pacientes con bajo riesgo de recidiva. La guía americana tiene en cuenta la tendencia de la concentración de anti-Tg a lo largo del seguimiento para la estadificación dinámica, así como adapta los puntos de corte para Tg al uso de métodos de medida de segunda generación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): 1-121.

2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
3. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1703-9.
4. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43: 401-21.
5. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: R33-46.
6. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid*. 2013; 23: 1211-25.
7. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21: 394-404.



