

## ❖ TUMORES MALIGNOS DE TIROIDES

**Inés Califano (Servicio de Endocrinología)**

**Santiago Zund (Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello)**

**Cristina Zarlenga (Departamento de Medicina Nuclear)**

**Lidia Katz (Departamento de Medicina Nuclear)**

**Raúl Giglio (Unidad Funcional de Tumores de Cabeza y Cuello).**

### • INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides es la neoplasia endócrina más frecuente. Su incidencia se incrementó en los últimos 40 años <sup>(1)</sup>. Comprende un grupo de tumores de diferente estirpe y comportamiento biológico.

### • TIPOS HISTOPATOLÓGICOS

Los cinco tipos histológicos mayores son:

- Carcinoma papilar
- Carcinoma folicular
- Carcinoma medular
- Carcinoma pobremente diferenciado
- Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

Los dos primeros constituyen los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT).

### • FORMA DE PRESENTACIÓN

La forma de presentación clínica más frecuente es el nódulo solitario único. El compromiso ganglionar, especialmente en los jóvenes, supera el 50% a nivel microscópico.

### • FACTORES DE RIESGO

El antecedente de radioterapia previa en la región cervical o torácica aumentan las posibilidades de malignidad (no así el tratamiento previo con <sup>131</sup>I). Los antecedentes familiares de cáncer papilar o medular o de poliposis familiar también incrementan la sospecha de malignidad. Los nódulos hiperfuncionantes son habitualmente benignos, aunque un nódulo palpable en la enfermedad de Graves casi duplica la posibilidad de cáncer. La incidencia de carcinoma en los bocios multinodulares no es menor a la de los nódulos únicos. Los nódulos hipercaptantes de <sup>18</sup>FDG presentan un riesgo incrementado de malignidad.

- **ESTUDIO DE NÓDULO TIROIDEO**

- 1) **Examen físico**

incluye la palpación del nódulo y el cuello. Deben consignarse la multinodularidad, tamaño, dureza y fijeza del nódulo.

- 2) **Laboratorio**

- a. TSH: en todos los pacientes, para descartar hipertiroidismo subclínico.
- b. Calcitonina: La determinación es necesaria cuando se sospeche un carcinoma medular, por antecedentes familiares y/o citología. Se recomienda también en los casos de citología indeterminada (Bethesda III, IV y V), así como en los pacientes que tengan indicación quirúrgica, independientemente del motivo. Su determinación sistemática en todos los nódulos tiroideos es aún discutida.
- c. Calcemia y PTH: Cuando se decide la conducta quirúrgica sobre el nódulo tiroideo, es recomendable solicitar estas determinaciones, para descartar un eventual hiperparatiroidismo primario coexistente, de potencial resolución en la misma cirugía.

- 3) **Ecografía**

informa sobre el número de nódulos y el tamaño de los mismos, y los categoriza en sólido, quístico o mixto. Existen características ecográficas del nódulo (hipoecogenicidad, presencia de microcalcificaciones, márgenes irregulares, ausencia de halo y aumento de la vascularización central, más ancho que alto) que se relacionan con mayor probabilidad de malignidad, y deben figurar consignados en el informe. Dada la elevada frecuencia de compromiso ganglionar en el carcinoma diferenciado, se recomienda incluir la evaluación ecográfica de los compartimientos central y lateral del cuello, con el objetivo de identificar adenopatías que pudieran modificar la táctica quirúrgica. Los ganglios con características ecográficas sospechosas (hilio no conservado, forma redondeada, hipoecogénico, con microcalcificaciones o componente quístico, aumento de vascularización periférica y localización en nivel III, IV, o menos frecuentemente V, IIa) deben ser punzados con evaluación citológica y dosaje de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina (aTg) en el líquido de lavado de aguja.

- 4) **Punción citológica con aguja fina (PAAF)**

constituye el procedimiento más eficaz y costo-efectivo para la evaluación del nódulo tiroideo. Debe ser realizada bajo guía ecográfica y en presencia de un citólogo que certifique la representatividad y suficiencia del material (se considera suficiente cuando el material incluye como mínimo, seis colgajos de, al menos, 10 células foliculares) <sup>(2)</sup>. La certeza diagnóstica del procedimiento, en estas condiciones, alcanza el 95-97%. Se recomienda efectuar PAAF en los nódulos que ecográficamente son de sospecha intermedia o alta cuando son > 1 cm, cuando son >1,5 cm en sospecha baja, cuando son >2 cm en muy baja sospecha y no se recomienda punzar los benignos por ecografía (quistes puros sin componente sólido) <sup>(3)</sup>.

5) De acuerdo con el **sistema de Bethesda** de 2010 y su posterior revisión realizada en 2017, los resultados posibles de la citología se dividen en seis categorías: no diagnóstico (I), benigno (II), atípica de significado incierto/lesión folicular de significado incierto (III), neoplasia folicular/sospechoso de neoplasia folicular (IV), sospechoso de malignidad (V) o maligno (VI). En las categorías I la punción debe repetirse (no hace falta esperar 3 meses), y en la categoría III, se recomienda repetirla 6 meses luego de la primera. Los casos reiteradamente no diagnósticos deben ser controlados estrictamente o bien indicarse su tratamiento quirúrgico, especialmente si el nódulo es sólido. Cuando la citología es categoría IV, la PAAF no puede diferenciar una lesión folicular benigna de una maligna. En esta categoría, el riesgo de malignidad oscila entre 10 y 40% <sup>(2)</sup>. La determinación de marcadores genéticos y/o marcadores proteicos (entre otros BRAF, RAS, rearrreglos RET/PTC y PAX8/PPARY o el panel de expresión génica Afirma®) en el material de PAAF puede aumentar la precisión diagnóstica en las citologías indeterminadas <sup>(3,4)</sup>. Sin embargo, su disponibilidad clínica es limitada en nuestro país, por lo que se sigue recomendando cirugía basado en características clínico-ecográficas.

6) **Laringoscopia indirecta**: completa la estadificación consignando la movilidad de las cuerdas vocales; debe realizarse sistemáticamente en todos los casos.

7) **Tomografía computada (TC) de cuello y tórax con contraste endovenoso o resonancia nuclear magnética (RMN)** se solicitan cuando se sospeche:

- a) extensión retroesternal de la enfermedad
- b) compromiso de la vía aérea y/o digestiva (pacientes con disnea, tos, estridor, disfonía o parálisis de cuerda vocal)
- c) presencia de adenopatías cervicales y/o mediastínicas
- d) presencia de metástasis a distancia
- e) en casos de recidivas locorregionales

8) **Fluor-deoxi-glucosa tomografía por emisión de positrones (FDG-PET)**: también es sensible en compromiso cervical y/o mediastinal, y puede detectar metástasis a distancia. No se recomienda su uso rutinario preoperatorio.

9) Centellograma con <sup>131</sup>I o <sup>99m</sup>Tc: es innecesario en la mayoría de los casos. Informa el estado funcional del nódulo, pero no su benignidad o malignidad.

## • TRATAMIENTO

Si la punción citológica es categoría IV, V o VI el tratamiento es quirúrgico. En nódulos con PAAF categoría IV debe efectuarse una lobectomía, a menos que haya una clara indicación para realizar la tiroidectomía total. En caso de cáncer de tiroides <1 cm, sin extensión extra tiroidea ni adenopatías clínicas (cN0), el procedimiento quirúrgico inicial debería ser una lobectomía, a menos que haya una clara indicación para realizar la tiroidectomía total. En caso de cáncer de tiroides >1 cm <4 cm, sin extensión extra tiroidea ni adenopatías (cN0), el procedimiento quirúrgico inicial puede ser una tiroidectomía total o una lobectomía. Se considera que la lobectomía es un tratamiento inicial suficiente en carcinomas papilares y foliculares de bajo riesgo. En caso de cáncer de tiroides >4 cm, o con extensión extra tiroidea (cT4) o con

metástasis ganglionares clínicas (cN1), o con metástasis a distancia (cM1), se recomienda la tiroidectomía total y resección de todo el tumor primario, a menos que existan contraindicaciones. La presencia de metástasis a distancia, en los casos de tumores captantes de yodo, no contraindica la tiroidectomía total, dado que es necesaria la ausencia de tejido tiroideo en el cuello para optimizar la captación del radioisótopo por el tumor metastático <sup>(3)</sup>.

La extensión de la cirugía debe ser compatible con la estrategia global de tratamiento y con el plan de seguimiento recomendado por el equipo multidisciplinario interviniente. En el pasado, se recomendaba la tiroidectomía total para casi todos los carcinomas diferenciados de >1 cm, lo que estaba basado en evidencia retrospectiva que sugería que ese procedimiento aumentaría la supervivencia, disminuía las tasas de recaída, permitía la ablación de rutina con <sup>131</sup>I y facilitaba la detección de la enfermedad persistente/recurrente durante el seguimiento. Se demostró con nueva evidencia que en pacientes seleccionados (bajo riesgo e intermedio), la lobectomía y la tiroidectomía total tienen resultados muy similares en supervivencia global y enfermedad específica.

Asimismo, en relación con la propensión del carcinoma papilar a la multifocalidad, algunos estudios han demostrado menores tasas de recaída loco regional con tiroidectomía total comparada con lobectomía. Sin embargo, con una selección de pacientes adecuada, la recaída es menor al 1-4% y la tasa de reoperación para completar la tiroidectomía <10%. Por lo tanto, en pacientes seleccionados de bajo e intermedio riesgo (tumores unifocales < 4cm, sin evidencia de enfermedad extra tiroidea, metástasis ganglionares o a distancia), la extensión de la cirugía inicial probablemente tiene muy poco impacto en la supervivencia enfermedad específica. Siendo la tasa de recurrencia locoregional muy baja, y la cirugía de rescate muy efectiva, es razonable manejar a estos pacientes con lobectomía.

La relación entre volumen (experiencia) del cirujano y resultados ha sido ampliamente estudiada en EE.UU. En promedio, cirujanos de alto volumen (>100 tiroidectomías/año) tienen la tasa más baja de complicaciones en 7,5%, cirujanos de volumen intermedio (10-100 casos/año) 13,4% y cirujanos de bajo volumen (<10 casos/año) 18,9%, siendo las diferencias entre grupos altamente significativas.<sup>(5)</sup> Por otro lado, en nuestro medio, la morbilidad en la tiroidectomía total es comparable a los estándares internacionales, con una incidencia de 10-20% de hipoparatiroidismo temporario, 0,8-14% de hipoparatiroidismo definitivo, 3-4% de paresias recurrenciales temporarias y 0,5-2% de definitivas. La lesión de la rama externa del nervio laríngeo superior tiene una incidencia desconocida.

- **MANEJO DEL COMPARTIMENTO CENTRAL DEL CUELLO**

El “compartimento central” hace referencia a los niveles VI y VII. El compartimento central comprende los subsitios prelaríngeo, pretraqueal, paratraqueales (recurrenciales) derechos e izquierdos y mediastinal superior. La linfadenectomía central, debe incluir los ganglios prelaríngeos, pretraqueales, y como mínimo, los de una de las áreas paratraqueales.

La linfadenectomía se denomina terapéutica cuando las metástasis ganglionares son evidentes clínicamente (preoperatoria o intra operatoria) o por imágenes (cN1a) y se denomina profiláctica o electiva cuando las metástasis ganglionares no son evidentes (cN0).

La linfadenectomía profiláctica del nivel VI no se recomienda en los pacientes con carcinoma papilar T1-T2, ni en la mayoría de los carcinomas foliculares ya que se asocia a una mayor morbilidad operatoria (en particular el hipoparatiroidismo). Asimismo, no hay evidencia definitiva (grado A/B), sobre la eventual mejora de la sobrevida y/o disminución de la recaída ganglionar que ofrecería el agregado de la linfadenectomía profiláctica. Por lo tanto, debería considerarse en pacientes con carcinomas papilares localmente avanzados (T3 o T4) o en caso de ganglios metastásicos laterales (cN1b).

- **MANEJO DEL COMPARTIMIENTO LATERAL DEL CUELLO**

La linfadenectomía terapéutica del compartimiento lateral debería realizarse cuando existen adenopatías clínicamente positivas o por imágenes, o cuando se confirme su positividad, por punción citológica bajo control ecográfico, o por biopsia por congelación intraoperatoria. La diseminación regional sigue un patrón predecible, con una incidencia muy alta para los niveles III (76%) y IV (61%), y menor para los niveles IIa (49%) y V (29%), por lo que se recomienda realizar una linfadenectomía selectiva IIa-V ("linfadenectomía lateral")<sup>(6)</sup>. La disección conserva la vena yugular interna, el músculo esternocleidomastoideo y el nervio espinal, siempre que sea técnicamente factible. El procedimiento debe ir acompañado por la linfadenectomía del compartimiento central, aunque este último esté libre de compromiso evidente.

La disección profiláctica del compartimiento lateral no está indicada en los carcinomas diferenciados de tiroides.

La disección aislada de adenopatías cervicales ("berry picking") puede utilizarse en recurrencias ganglionares luego de una disección cervical previa.

***Estadificación AJCC/UICC 8va edición*** <sup>(7)</sup>

Se estadifican de diferente modo los distintos tipos histológicos.

- **Tumor primario (T)**

**Tx:** sin evidencia de tumor primario

**Tis:** tumor in situ

**T1:** Tumor  $\leq 2$  cm limitado a la tiroides

T1a: tumor  $\leq 1$  cm en su mayor dimensión limitado a la tiroides

T1b: tumor  $> 1$  cm, pero  $\leq 2$  cm en su mayor dimensión limitado a la tiroides

**T2:** Tumor  $> 2$  cm, pero  $\leq 4$  cm en su mayor dimensión limitado a la tiroides

**T3:** Tumor  $> 4$  cm limitado a la tiroides o extensión extra tiroidea macroscópica que involucra únicamente los músculos pre tiroideos

T3a: Tumor  $> 4$  cm limitado a la tiroides

T3b: Tumor con extensión extra tiroidea macroscópica que involucra únicamente los músculos pre tiroideos (esternocleidohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo)

**T4:** Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea macroscópica

1. T4a: tumor que involucra tejido celular subcutáneo, partes blandas, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente

2. T4b: tumor que involucra fascia prevertebral o envuelve la carótida o los vasos mediastinales

\*En todas las categorías, los tumores multifocales se consignan con el sufijo “m”. El T lo determina el diámetro del tumor de mayor tamaño.

- **Ganglios linfáticos regionales (N)**

**Nx**: Ganglios regionales no evaluables

**N0**: Sin metástasis ganglionares regionales

**N1**: Presencia de metástasis ganglionares regionales

**N1a**: Metástasis ganglionar uni o bilateral en nivel VI (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngeo (delfiano)) o VII (mediastinal superior)

**N1b**: Metástasis ganglionar uni o bilateral o contralateral en compartimiento lateral de cuello (niveles I-II-III-IV o V) o ganglios retrofaríngeos

- **Metástasis a distancia (M)**

**M0**: sin metástasis a distancia

**M1**: Metástasis a distancia

- **Estadificación CDT**

**Estadio I**

< 55 años: Cualquier T, cualquier N, M0

≥ 55 años: T1-T2, N0-Nx, M0

**Estadio II**

< 55 años: Cualquier T, cualquier N, M1

≥ 55 años: T1-T2, N1, M0

T3, cualquier N, M0

**Estadio III**

≥ 55 años: T4a, cualquier N, M0

**Estadio IVa**

≥ 55 años: T4b, cualquier N, M0

**Estadio IVb**

≥ 55 años: Cualquier T, cualquier N, M1

- **VARIANTES HISTOLÓGICAS DE CDT**

- ❖ **CARCINOMA PAPILAR**

La forma clásica es la más frecuente. Se describen, además, otras variantes histológicas:

- a) de células altas (“tall cells”): predominio (>50%) de células foliculares tumorales más altas (cómo mínimo la altura es 3 veces mayor que el ancho). Se ha demostrado una alta tasa de recaída y una disminución de la mortalidad específica.

- b) de células columnares: predominio de epitelio columnar con marcada estratificación nuclear. Se ha demostrado una mayor incidencia de metástasis a distancia y un riesgo aumentado en la mortalidad específica.
- c) esclerosante difuso: con extensa fibrosis intersticial e islotes de células con características papilares, cuerpos de psamoma e infiltrado linfocitario intenso. Se presenta en pacientes más jóvenes con una incidencia mayor de metástasis locales y a distancia, aunque su pronóstico parece ser mejor por una alta tasa de respuesta al tratamiento. No obstante, las implicancias pronósticas son controvertidas.
- d) "Hobnail" features (tipo clavo/tachuela): recientemente descrito (2009)<sup>(3)</sup>, parece estar asociado con metástasis a distancia (típicamente pulmonares) y un riesgo aumentado de la mortalidad específica.
- e) variante sólida: asociada en forma más frecuente a metástasis a distancia (15% de los casos)
- f) variante cribiforme-morular: se asocia en un 40% a pacientes con polipomatosis adenomatosa familiar.
- g) variante folicular encapsulada: presenta arquitectura folicular sin formación de papilas y ausencia de invasión capsular o vascular. El comportamiento biológico es indolente.

#### ❖ **CARCINOMA FOLICULAR**

Se subdivide, a su vez, en mínimamente invasivo (encapsulado) y en ampliamente invasivo (invasión capsular y extra tiroidea y/o invasión vascular). La angioinvasión es un factor pronóstico desfavorable que impacta en la sobrevida, por lo que cuando está presente, el tumor no debería continuar siendo denominado mínimamente invasivo. Algunos estudios, aunque no todos, sugieren que sólo los tumores con más de 4 embolias vasculares o invasión vascular extracapsular se asocian con peor pronóstico. La variante a células de Hürthle tiene comportamiento más agresivo, tendencia a las metástasis ganglionares, escasa capacidad para concentrar el radioiodo, más alta incidencia de metástasis a distancia y de mortalidad enfermedad específica. Evidencia actual sugiere que se desarrollaría por un mecanismo molecular diferente, por lo que se trataría de un CDT distinto al folicular.

#### ❖ **CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO**

Tumor agresivo desarrollado a partir de carcinomas papilares o foliculares con una pérdida parcial de las características propias. El diagnóstico se basa en los Criterios de Turín de 2004<sup>(8)</sup>: 1-patrón de crecimiento sólido, trabecular o insular; 2-ausencia de características nucleares concluyentes de carcinoma papilar y 3-presencia de al menos una de las siguientes características: núcleos con volutos, necrosis o  $\geq 3$  mitosis por campo de gran aumento. Los tumores con arquitectura sólida, trabecular o insular, pero sin otra característica, no deberían considerarse pobremente diferenciados. Su comportamiento y pronóstico son intermedios entre los CDT y los anaplásicos, con una sobrevida global a 10 años de aproximadamente 50%. <sup>(3)</sup>

- **FACTORES PRONÓSTICOS Y GRUPOS DE RIESGO**

Los factores pronósticos para mortalidad en CDT se dividen en dos grupos: a) propios del paciente: edad (mayor o menor de 55 años) y sexo, b) propios del tumor: tamaño (> o < de 4 cm), extensión extra tiroidea, variante y grado histológico y presencia de metástasis a distancia. De la combinación de estos factores surgen varios sistemas que determinan grupos de alto y bajo riesgo. El TNM es el método de estadificación más ampliamente usado en la actualidad <sup>(7)</sup>.

Si bien los sistemas mencionados son eficaces para valorar el riesgo de mortalidad, no son útiles para estimar el riesgo de recurrencia. De acuerdo a las características, este último se clasifica como muy bajo, bajo, intermedio o alto<sup>(9)</sup>. (Tabla 1)

**Tabla 1. Riesgo de recurrencia (Consenso Intersocietario Argentino, 2014<sup>(9)</sup>)**

<b>Muy bajo</b>	<b>Bajo</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Alto</b>
Tumor ≤1cm unifocal	Tumor ≤ 1 cm multifocal Tumor intra tiroideo entre 1 y 4 cm	Tumor > 4 cm	Tumor con extensión extra tiroidea macroscópica Resección tumoral incompleta
Sin invasión capsular	Extensión extratiroidea microscópica en tumores < 4 cm		
Sin histología agresiva  (CPClásico o CPVariante Folicular)	Sin histología agresiva  (CPClásico o CPVariante Folicular)	Histología agresiva (CPCélulas altas, columnares, esclerosante difuso, células de Hürthle)	
Carcinoma folicular mínimamente invasivo ≤ 1 cm	Carcinoma folicular intra tiroideo mínimamente invasivo >1 cm		Carcinoma folicular ampliamente invasivo
Sin invasión vascular	Sin invasión vascular	Invasión vascular	
N0 (clínico y/o por anatomía patológica)	N0 clínico o micrometástasis (< 0,2 cm) o < 5 ganglios < 1 cm	N1 clínico o pN1 > 5 ganglios (0,2-1 cm) o al menos 1 ganglio mayor a 1 cm	N1 con > 3 ganglios con extensión extranodal
<b>M0 clínico</b>	<b>M0 clínico</b>	<b>M0 clínico</b>	<b>M1</b>

**N0 y M0: ausentes por clínica o en estudios por imágenes**

Adicionalmente, deben considerarse como factor pronóstico adverso un valor de tiroglobulinemia previo a la ablación desproporcionado a la captación de yodo <sup>(3)</sup>.

## ➤ Yodo radioactivo (<sup>131</sup>I)

El criterio de empleo de <sup>131</sup>I puede ser terapéutico, adyuvante o ablativo. En los pacientes de alto riesgo, el <sup>131</sup>I demostró disminuir el riesgo de recurrencias locales, metástasis a distancia y mortalidad específica por cáncer. Estos beneficios no se evidenciaron en el grupo de pacientes de bajo y muy bajo riesgo, y son controvertidos en pacientes de riesgo intermedio. En los pacientes de riesgo bajo e intermedio, la ablación postquirúrgica con <sup>131</sup>I tiene el objetivo de erradicar el tejido tiroideo microscópico normal remanente, con el fin de facilitar el seguimiento. Por lo tanto, debido a que, en la mayoría de los pacientes, el uso de <sup>131</sup>I cumple un criterio ablativo, el objetivo es utilizar la mínima actividad posible <sup>(9)</sup>.

### ● INDICACIÓN Y DOSIS DE <sup>131</sup>I SEGÚN CATEGORÍAS DE RIESGO

En los pacientes de muy bajo riesgo la ablación no está indicada.

En los pacientes de riesgo bajo la ablación no se indica rutinariamente. Estudios recientes evidenciaron que los pacientes a los que no se le hizo ablación pueden seguirse satisfactoriamente con determinación de Tg y ecografía cervical <sup>(10)</sup>. Las dosis de 30 mCi de radioyodo demostraron tener una efectividad similar a 100 mCi en cuanto a tasas de ablación exitosa. Dado que las dosis bajas se asociaron a menores efectos adversos agudos, son las recomendadas en este grupo <sup>(11,12)</sup>.

En los pacientes de riesgo intermedio, se recomienda una dosis de 100 mCi. No obstante, debido a que la variabilidad del riesgo de recurrencia es amplia en este grupo, dosis menores o mayores pueden ser indicadas en casos seleccionados.

En los casos de alto riesgo, se recomiendan dosis de al menos 150 mCi; cuando existieran metástasis a distancia la indicación es de 200 mCi.

La dosis ablativa puede efectuarse en condiciones de hipotiroidismo, o empleando TSH recombinante (excepto en pacientes con metástasis a distancia, donde el hipotiroidismo es la preparación recomendada). El objetivo es elevar el nivel de TSH por encima de 30 U/ml, lo que se logra luego de la suspensión de la hormona tiroidea por aproximadamente 20 días. El nivel de TSH debe corroborarse por medio de su determinación bioquímica, y conjuntamente se recomienda solicitar un dosaje de Tg y aTg, para disponer de un valor basal para el seguimiento futuro. La TSH humana recombinante obtiene el mismo efecto estimulante sobre el tejido tiroideo remanente que el hipotiroidismo, empleándose para evitar los efectos deletéreos que ocasiona la privación de hormona tiroidea.

Es de utilidad efectuar una dieta baja en yodo (evitando sal iodada, pescados, mariscos) durante 7-10 días previos a la administración del <sup>131</sup>I. Se recomienda la realización de un rastreo corporal entre los 5 y 8 días luego de la dosis terapéutica, a los fines de conocer la presencia de restos captantes en la celda tiroidea o a distancia, lo que re estadifica la enfermedad (identifica focos de enfermedad no sospechados en

la cuarta parte de los pacientes). El SPECT-TC puede incrementar la precisión diagnóstica, al aportar una caracterización anatómica de los sitios hipercaptantes.

Los efectos adversos de la terapéutica con  $^{131}\text{I}$  están en relación con la dosis total acumulada y son: sialoadenitis, oclusión nasolacrimal, alteraciones hematológicas, trastornos de la fertilidad y segundos tumores. Si existe remanente tiroideo no resecable luego de la cirugía, el riesgo de tiroiditis actínica es elevado. Asimismo, en lesiones que comprometen la vía aerodigestiva, si luego de la cirugía persistiese un resto endoluminal, debe considerarse la posibilidad de sangrado al recibir el radioyodo. Cerca del 100% de las respuestas se obtienen con dosis no mayores a 600 mCi. Por tal motivo, el beneficio de dosis superiores debe ser estrictamente evaluado en cada caso individual.

Cuando la dosis acumulada de  $^{131}\text{I}$  excede los 500 mCi deben realizarse controles periódicos con hemograma y eventual punción de médula ósea. La evaluación funcional respiratoria es necesaria en aquellos pacientes con metástasis pulmonares, debido al riesgo de lesión actínica del parénquima adyacente.

A partir del mayor reconocimiento de los efectos adversos del tratamiento con radioyodo, surgieron estudios que evalúan la posibilidad de personalizar las dosis de  $^{131}\text{I}$  empleando técnicas dosimétricas. El uso de esta modalidad no se recomienda en forma sistemática, pero puede estar indicado en casos seleccionados.

- **TERAPÉUTICA SUPRESIVA DE TSH.**

La terapéutica supresora de la TSH, usando dosis supra-fisiológicas de hormona tiroidea, tiene como objetivo disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Existe evidencia de su utilidad en pacientes con carcinoma papilar de alto riesgo, aunque no mostró beneficio en los de bajo riesgo. Por lo tanto, las dosis se ajustan en forma individualizada según el riesgo de recurrencia de cada paciente.

Se recomienda mantener un nivel de TSH por debajo de 0,1 mU/ml con hormonas periféricas normales en los pacientes de riesgo intermedio y alto (por 3-5 años luego del tratamiento inicial) y en aquellos con enfermedad persistente. En los pacientes de bajo riesgo el objetivo inicial es mantener el nivel de TSH en el rango normal bajo (0,1-0,5 mU/ml). En los pacientes de bajo riesgo libres de enfermedad y los de muy bajo riesgo, el objetivo es mantener niveles de TSH <2 mU/ml. Las complicaciones del tratamiento a dosis supresoras son agravamiento de enfermedad coronaria previa, fibrilación auricular y osteoporosis en la postmenopausia.

La administración de hormona tiroidea se inicia en el posoperatorio inmediato en los pacientes que no recibirán radioyodo, en los que la decisión de ablación sea condicional a los hallazgos de la anatomía patológica, en los que el tratamiento con  $^{131}\text{I}$  se decida diferir o en los que lo realizarán empleando rhTSH. En los pacientes que reciban  $^{131}\text{I}$  en estado de hipotiroidismo, el tratamiento con levotiroxina se inicia a las 48 horas luego de recibida la dosis del radioyodo.

- **RADIOTERAPIA EXTERNA**

Si bien la experiencia es limitada, la radioterapia externa mostró mejorar el control local y la sobrevida específica de enfermedad en los carcinomas localmente invasivos. Debe considerarse su utilización en pacientes mayores de 45 años con tumores extensamente invasivos (vía aerodigestiva) y alta posibilidad de enfermedad residual microscópica o aquellos pacientes con remanentes postquirúrgicos irresecables (mayores a 45 años y no ávidos por yodo). Se propone también su uso en casos seleccionados de pacientes con reiteradas recaídas cervicales, especialmente en aquellos casos yodorefractarios <sup>(13)</sup>.

- **QUIMIOTERAPIA**

No se recomienda el uso de quimioterapia en el cáncer diferenciado de tiroides.

- **SEGUIMIENTO**

El riesgo inicial y posteriormente la respuesta al tratamiento inicial (Tablas 2 y 3) determinan la modalidad de seguimiento <sup>(10,14)</sup>.

**Tabla 2. Evaluación de respuesta al tratamiento inicial en pacientes ablacionados (adaptado de Tuttle) <sup>(14)</sup>**

<b>Excelente</b>	<b>Indeterminada</b>	<b>Bioquímica incompleta</b>	<b>Estructural incompleta</b>
Sin enfermedad clínica Ecografía de cuello negativa Tg bajo LT4 y estimulada indetectable en ausencia de aTg	Sin enfermedad clínica Hallazgos inespecíficos Tg bajo LT4 > 1 ng/ml Tg estimulada <10 ng/ml aTg positivos	Sin enfermedad clínica Ecografía de cuello negativa Tg bajo LT4 > 1 ng/ml Tg estimulada > 10 ng/ml	Enfermedad demostrable clínicamente o por estudios de imágenes

**Tabla 3. Evaluación de respuesta inicial al tratamiento en pacientes no ablacionados (Adaptado de Momesso) <sup>(10)</sup>**

	<b>Tiroidectomía total</b>	<b>Lobectomía</b>
<b>Excelente</b>	Tg bajo LT4 < 0,2 ng/ml Tg estimulada < 2 ng/ml aTg negativos Imágenes negativas	Tg no estimulada < 30 ng/ml y estable aTg negativos Imágenes negativas
<b>Indeterminada</b>	Tg bajo LT4 0,2-5 ng/ml Tg estimulada 2-10 ng/ml aTg positivos estables o en descenso Imágenes inespecíficas Mínima captación <sup>131</sup> I en lecho	Imágenes inespecíficas aTg positivos estables o en descenso
<b>Bioquímica incompleta</b>	Tg bajo LT4 > 5 ng/ml Tg estimulada >10 ng/ml Tg en ascenso con similar nivel de TSH aTg positivos en ascenso Imágenes negativas	Tg no estimulada > 30 ng/ml Tg en ascenso con similar nivel de TSH aTg positivos en ascenso Imágenes negativas
<b>Estructural incompleta</b>	<b>Evidencia clínica o por imágenes de enfermedad</b>	<b>Evidencia clínica o por imágenes de enfermedad</b>

- **MÉTODOS EMPLEADOS EN EL SEGUIMIENTO DE CDT**

- **Determinación de Tg sérica**

La determinación de Tg tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad residual. Los niveles de Tg se modifican de acuerdo con el estímulo de TSH. Un valor de Tg estimulada indetectable asociada a una ecografía de cuello negativa tiene un valor predictivo negativo mayor a 98% <sup>(15)</sup>. Los métodos de Tg ultrasensible tienen una sensibilidad funcional elevada, que logra que los niveles indetectables bajo tratamiento con levotiroxina sean similares en valor predictivo negativo a los de Tg estimulada efectuada por metodologías anteriores.

Junto con la Tg deben dosarse siempre anticuerpos anti aTg (presentes en 25% de los pacientes con cáncer tiroideo y 10 % de la población general) ya que pueden, por interferencia, provocar falsos positivos o falsos negativos en los resultados.

El dosaje de Tg debe efectuarse cada 6-12 meses, preferentemente en el mismo laboratorio y utilizando el mismo método. Valores detectables de Tg son sugestivos de enfermedad residual; no obstante, la tendencia en el nivel de Tg es un indicador de la biología de la enfermedad. Los niveles de Tg pueden descender espontáneamente hasta cuatro años luego del tratamiento inicial.

### ➤ **Ecografía**

La ecografía es altamente sensible para la detección de metástasis ganglionares cervicales, aún en pacientes con niveles no detectables de Tg. Los niveles III-IV y V son los sitios más frecuentes de recidiva del carcinoma papilar de tiroides. Se recomienda la realización de una ecografía para evaluar el lecho tiroideo y los compartimentos central y lateral del cuello a los 6-12 meses después de la cirugía y luego anualmente por 3-5 años. El intervalo entre ecografías en el seguimiento a largo plazo se determina según la respuesta al tratamiento inicial y los niveles de Tg. En pacientes de bajo riesgo sin evidencia de enfermedad no es necesario efectuar ecografías en forma seriada.

Los ganglios sospechosos, de más de 8 mm en su diámetro menor deben ser evaluados con PAAF, efectuando citología y dosaje de Tg y aTg en el líquido de lavado de aguja. Los de menor tamaño (y aquellos en que el resultado de la PAAF no modifique la conducta) pueden ser seguidos ecográficamente.

### ➤ **Centellograma corporal total diagnóstico con <sup>131</sup>I**

Los pacientes de bajo riesgo, con Tg negativa bajo TSH estimulada (endógena o recombinante) y ecografía de cuello negativa, no requieren realizar rastreos corporales durante el seguimiento.

Los pacientes de riesgo intermedio o alto sin localización conocida de enfermedad deben realizar rastreos corporales (con dosis bajas de <sup>131</sup>I) cada 6-12 meses. Pueden exceptuarse los pacientes que inicialmente tuvieron riesgo intermedio en los que el rastreo post dosis ablativa mostró únicamente captación en lecho tiroideo y la Tg bajo tratamiento con levotiroxina es indetectable. Debe indicarse una dieta baja en yodo durante 7-10 días previos al rastreo.

El rastreo con <sup>131</sup>I no está indicado en pacientes iodorefractarios. En pacientes con enfermedad captante de yodo conocida persistente, no se recomienda efectuar un rastreo diagnóstico, sino administrar una dosis terapéutica (100-200 mCi) y efectuar un rastreo corporal posterior<sup>(9)</sup>.

### ➤ **Pacientes con Tg elevada**

En pacientes con evidencia bioquímica de enfermedad (niveles detectables de Tg bajo LT4 o estimulada) se deben realizar estudios de localización para detectar enfermedad metastásica (ecografía cervical como primera opción y eventualmente agregar tomografía helicoidal de cuello y tórax con contraste).

Si la Tg estimulada es detectable pero menor a 10 ng/ml y sin evidencia estructural de enfermedad, se recomienda la vigilancia estricta. Se reservan las terapias adicionales para aquellos casos de Tg en ascenso (especialmente en pacientes de alto riesgo) o evidencia anatómica de enfermedad.

## ➤ **FDG PET/TC**

El  $^{18}\text{F}$ FDG PET/TC es útil para localizar metástasis en los pacientes con tumores menos diferenciados, en los que la capacidad para captar  $^{131}\text{I}$  es escasa o nula.

Los pacientes con Tg mayor a 10 ng/ml (con estudios de localización negativos) son candidatos a la realización de un  $^{18}\text{F}$  FDG PET, con el objetivo de localizar enfermedad pasible de resección quirúrgica. Además, es un estudio de valor en la estadificación y seguimiento de pacientes con carcinoma pobremente diferenciado. Adicionalmente, al permitir caracterizar metabólicamente al tumor, ofrece la posibilidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de rápida progresión.

El beneficio del estímulo con TSH endógena (suprimiendo la T4 o con TSH recombinante) es incierto, aunque podría incrementar el rédito del estudio en los pacientes con niveles de Tg más bajos.

En casos seleccionados de pacientes de alto riesgo, con Tg mayor a 10 ng/ml, en los que el  $^{18}\text{F}$ FDG PET no evidencie focos hipermetabólicos, no haya lesiones pasibles de resección quirúrgica, y no tengan dosis acumuladas de radioyodo elevadas, puede aún considerarse el tratamiento con una dosis de entre 100 y 200 mCi de  $^{131}\text{I}$ , realizando posteriormente un rastreo corporal, con el fin de localizar la enfermedad y eventualmente obtener un beneficio terapéutico. El impacto en la evolución de la enfermedad es controversial. El tratamiento puede repetirse únicamente mientras exista respuesta objetivable.

## • **MANEJO DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA O RECAÍDAS LOCORREGIONALES**

Las opciones terapéuticas en enfermedad recurrente locorregional o metastásica son: resección quirúrgica en pacientes potencialmente curables,  $^{131}\text{I}$  en pacientes respondedores, radioterapia externa, terapias locales y conducta expectante. En la elección influyen, además del volumen de enfermedad, su localización y el estado general del paciente, la refractariedad al  $^{131}\text{I}$ , la velocidad de progresión y la presencia de síntomas.

Establecer la refractariedad al radioyodo es necesario para plantear la estrategia terapéutica. Se define como enfermedad yodorefractaria aquella que muestra: a) al menos una lesión estructural no captante de yodo, o b) que muestre progresión <12 meses post tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , o c) que presente persistencia de enfermedad estructural con dosis acumuladas >600 mCi <sup>(16)</sup>. Las lesiones hipermetabólicas en PET con FDG, los pacientes con contraindicación para recibir  $^{131}\text{I}$ , o aquellos que no pueden ser sometidos a tiroidectomía también se consideran dentro de esta categoría.

En pacientes con enfermedad yodorefractaria, rápidamente progresiva y sintomática, está indicado el uso de sorafenib, o lenvatinib. Estos son los únicos inhibidores de tirosina kinasa aprobados hasta la fecha por la FDA para el CDT. Estas drogas evidencian respuestas parciales y estabilización de enfermedad, prolongando la sobrevida libre de progresión <sup>(17,18)</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, rash, hipertensión, sangrado y astenia.

En cuanto a las reintervenciones quirúrgicas sucesivas, es frecuente lograr reducir el volumen de enfermedad. Sin embargo, la posibilidad de lograr la cura bioquímica es baja, y disminuye aún más a medida que aumenta el número de cirugías. Asimismo, la morbilidad se incrementa con las reiteradas cirugías. En enfermedad de bajo volumen cervical, la vigilancia activa es una conducta válida. Como alternativa, se propuso la inyección percutánea de etanol en lesiones de tamaño menor a 1,5 cm, cuando el diagnóstico está confirmado por PAAF.

-

- **METÁSTASIS PULMONARES**

El manejo depende de diversos factores: tamaño de las lesiones (macronodulares, descubiertas por radiografía de tórax; micronodulares descubiertas por TC), su grado de captación de  $^{131}\text{I}$ , el grado de respuesta al tratamiento con radioyodo y la estabilidad de las mismas.

Las micronodulares deben tratarse con dosis de  $^{131}\text{I}$  (100-200mCi), repetidas cada 6-12 meses, mientras exista respuesta objetivable. Debe efectuarse una valoración periódica del estado funcional respiratorio, por el riesgo de daño actínico al parénquima adyacente a las metástasis que concentran yodo.

Las macronodulares pueden tratarse con  $^{131}\text{I}$  si concentran el trazador. El tratamiento puede repetirse si se demuestra un beneficio objetivo; sin embargo, las respuestas completas son poco frecuentes y la sobrevida muy pobre.

En los casos con lenta progresión clínica y sintomática, la observación bajo tratamiento supresivo de TSH es una alternativa razonable. En pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o sintomática se recomienda el uso de sorafenib o lenvatinib.

- **METÁSTASIS ÓSEAS**

En su manejo influyen diversos factores: riesgo de fractura, riesgo de sintomatología neurológica, presencia de dolor, captación de yodo, volumen de enfermedad y riesgo de daño medular.

La exéresis quirúrgica completa constituye la primera opción terapéutica, especialmente en los menores de 45 años.

El tratamiento con  $^{131}\text{I}$  está indicado en las lesiones captantes, no obstante, la probabilidad de respuesta es baja.

La radioterapia externa debe considerarse cuando se acompañan de dolor o se ubican en áreas con riesgo de fractura o compromiso neurológico.

Las terapias dirigidas a las lesiones óseas sintomáticas, como la ablación con radiofrecuencia, la cementoplastia y la embolización se deben considerar como opciones en casos seleccionados.

El uso de sorafenib/lenvatinib está indicado en pacientes con lesiones sintomáticas y progresivas, si bien las tasas de respuesta en enfermedad ósea son menores que en otras localizaciones.

Los bifosfonatos (pamidronato y zoledronato) endovenosos mostraron utilidad en el control de síntomas y disminución de eventos esqueléticos en esta población.

- **METÁSTASIS CEREBRALES**

Se presentan con mayor frecuencia en pacientes mayores con enfermedad avanzada y se asocian a un pronóstico pobre.

La primera indicación es la resección quirúrgica, independientemente de su capacidad de captación de yodo; las irresecables pueden tratarse con radioterapia externa o radiocirugía.

Si concentran el radioyodo, pueden tratarse con <sup>131</sup>I. En esta instancia, se recomienda efectuar previamente radioterapia externa y administrar el <sup>131</sup>I conjuntamente con corticoides para prevenir los efectos del aumento de tamaño tumoral inducido por la TSH y los efectos inflamatorios del radioyodo sobre el tejido cerebral.

- ❖ **CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (CMT)**

El CMT es un tumor neuroendócrino productor de calcitonina (CT) y otras sustancias (serotonina, prostaglandinas, antígeno carcinoembrionario (CEA)). Constituye aproximadamente el 2 % de todos los cánceres tiroideos y se presenta en forma esporádica (75% de los casos) y familiar (25%), como enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante. Las formas hereditarias pueden ocurrir a) como parte del síndrome MEN2A (carcinoma medular + feocromocitoma + hiperparatiroidismo) b) como parte del síndrome MEN 2B (carcinoma medular + feocromocitoma + neuromas mucosos y gastrointestinales + hábito marfanoide).

Se presenta como nódulo tiroideo duro ubicado en el sector superior de la tiroides, frecuentemente con adenopatías cervicales (50%), y síntomas de compromiso local (15%). En 5-10% de los casos, el motivo de presentación es la detección de una metástasis a distancia (generalmente pulmón o hueso). Un 30% de los pacientes con enfermedad avanzada presentan diarrea, síntoma que anticipa mal pronóstico.

El diagnóstico preoperatorio de CMT es difícil en la forma esporádica, siendo la sensibilidad de la PAAF menor al 50% <sup>(19,20)</sup>. Para aumentar el rédito, puede efectuarse técnica de inmunohistoquímica para CT en el material o determinación de CT en el líquido de lavado de la aguja. La determinación de CT sérica ofrece mayor eficacia diagnóstica y debe efectuarse ante nódulos con PAAF sospechosa (Bethesda III, IV, V) o antecedentes familiares. Su dosaje sistemático en todos los nódulos es propuesto por numerosos autores; si bien hay evidencias de los beneficios en cuanto a costo-efectividad de esta práctica, aún no existe consenso al respecto. Siempre que exista la sospecha o la confirmación preoperatoria de CMT, debe agregarse a la evaluación prequirúrgica la determinación de metanefrinas urinarias a fin de descartar la presencia de feocromocitoma. También debe efectuarse un dosaje de calcemia y PTH.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los tumores se ubican en los dos tercios superiores de la glándula, coincidiendo con el área de mayor concentración de células C. Los esporádicos son habitualmente unilaterales pero los familiares, en un 90 % son bilaterales o multicéntricos, y son precedidos en el tiempo por una hiperplasia de células C. Un 75% se presenta con ganglios positivos, preferentemente de

ubicación para-traqueal o mediastinal superior (compartimiento central o niveles VI-VII), y dos tercios de los mismos contienen amiloide en su estroma. El uso de inmunohistoquímica para evaluar la expresión de CT, CEA, y cromogranina es necesario para confirmar el diagnóstico.

Los factores pronósticos relevantes incluyen la estadificación (AJCC/UICC<sup>(7)</sup>) (Tabla 4), los niveles postquirúrgicos de CT y CEA y el tiempo de duplicación de estos marcadores. Los pacientes menores de 40 años y los de sexo femenino presentan mejores tasas de supervivencia. Los tumores pleomórficos con gran actividad mitótica, escasa marcación con CT y los de células pequeñas tienen peor pronóstico. Asimismo, los pacientes con MEN2B presentan tumores de comportamiento biológico más agresivo.

**Tabla 4. Estadificación TNM <sup>(7)</sup>**

Los parámetros para determinar T, N y M son los mismos que los empleados para CDT, variando la agrupación de los mismos para el estadio

**Estadio I**

T1, N0, M0

**Estadio II**

T2/T3, N0, M0

**Estadio III**

T1/T2/T3, N1a, M0

**Estadio IVa**

T1/T2/T3, N1b, M0

T4a, Cualquier N, M0

**Estadio IVb**

T4b, Cualquier N, M0

**Estadio IVc**

Cualquier T, Cualquier N, M1

El diagnóstico de CMT hace imperativo descartar la presencia de mutaciones en el proto-oncogen RET en el paciente. Si esta fuera positiva debe indicarse el mismo estudio a los familiares en primer grado. En aquellos afectados por la mutación se recomienda la tiroidectomía total. La edad en que debe efectuarse y la necesidad de realizar linfadenectomía varían de acuerdo con el tipo de mutación, la clínica y los niveles de CT.

- **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

La extensión local de la enfermedad y la presencia de metástasis a distancia modifican el enfoque terapéutico, por lo que es preciso estadificar con imágenes al paciente. Se recomienda efectuar ecografía cervical para diagnosticar adenopatías. En caso de confirmarse la presencia de las mismas o detectarse CT > 400 pg/ml realizar TC o RMN de cuello, tórax y abdomen. La evaluación prequirúrgica incluye la valoración de la movilidad de las cuerdas vocales.

La exéresis quirúrgica ofrece la única oportunidad real de curación para el CMT. La magnitud de la cirugía depende de la forma de presentación del tumor y del momento de su diagnóstico. En los pacientes con CMT esporádico, con enfermedad unilateral, sin evidencia de adenopatías cervicales ni invasión local en el examen clínico o por ecografía cervical, se recomienda una tiroidectomía total, con disección del compartimento central. El número de ganglios positivos en el compartimento central y los niveles de CT predicen la incidencia de metástasis ganglionares en los compartimientos laterales homolateral y contralateral <sup>(21)</sup>. En caso de compromiso ganglionar múltiple del compartimento central, puede considerarse realizar una linfadenectomía selectiva Ila-V profiláctica.

En este sentido, hay dos escuelas de pensamiento en relación con las linfadenectomías laterales profilácticas. Algunos autores consideran que si la ecografía preoperatoria es negativa, no es necesaria, y otros proponen la linfadenectomía lateral homolateral cuando los niveles de CT son mayores a 20 ng/ml y del contralateral cuando superan los 200 pg/ml.<sup>(3)</sup> En nuestro Instituto adherimos al manejo del cuello en función de los valores de CT sérica.

En el CMT familiar con tumor tiroideo demostrable clínicamente o por imágenes (ecografía, TC, RNM) y/o en el esporádico con enfermedad bilateral la indicación es la tiroidectomía total y la disección del compartimento central. En caso de compromiso ganglionar múltiple del compartimento central determinado preoperatoriamente por imágenes o PAAF, algunos autores recomiendan agregar una linfadenectomía selectiva Ila-V profiláctica <sup>(21)</sup>.

En los pacientes con adenopatías laterales positivas (por clínica, imágenes o PAAF), a la tiroidectomía total y la disección del compartimento central, se debe agregar una linfadenectomía terapéutica selectiva Ila-V uni o bilateral, según corresponda. La disección conserva la vena yugular interna, el músculo esternocleidomastoideo y el nervio espinal. En el caso de enfermedad extensa, puede ser necesaria una linfadenectomía radical modificada o clásica.

En los pacientes con CMT familiar cuyo diagnóstico se realiza por el hallazgo de la mutación del gen RET, sin elevación de la CT basal ni anomalías en el examen físico ni en la ecografía cervical, una tiroidectomía total se considera terapéutica suficiente.

Cuando el paciente es referido luego de una tiroidectomía con o sin algún tipo de disección cervical, la reexploración está indicada cuando pueda demostrarse enfermedad recurrente a través del examen físico o de las imágenes. En el caso de pacientes con niveles de CT elevados, en ausencia de recurrencia demostrable, la indicación de reoperar es controvertida, dado que la información sobre la historia natural de este tumor es insuficiente y el seguimiento en la mayoría de las series demasiado corto.

- **RADIOTERAPIA EXTERNA Y <sup>131</sup>I**

La utilidad del tratamiento radiante adyuvante dirigido a cuello y mediastino, en el CMT es motivo de controversia. Sin embargo, se aconseja su indicación en casos de resección macroscópica incompleta (R2), como complemento y no como reemplazo de la mejor cirugía practicable. Asimismo, debe considerarse cuando los límites de

resección sean microscópicamente positivos (R1), en tumores con extensión extra tiroidea o frente a adenopatías con ruptura capsular o en recurrencias cervicales irresecables. También puede indicarse el tratamiento radiante en la enfermedad metastásica sintomática focal, no resecable.

El uso de <sup>131</sup>I no está indicado en CMT.

- **SEGUIMIENTO**

El seguimiento requiere el dosaje del nivel de CT y CEA a los 2-3 meses después de la cirugía. En los pacientes con niveles normales o no detectables de CT, se recomienda además efectuar ecografía cervical basal. Aproximadamente 80% de los pacientes con enfermedad palpable y 50% de los pacientes con enfermedad macroscópica (aunque no palpable) presentarán niveles de CT elevados luego de la cirugía. Debe recordarse que otras entidades clínicas (tiroiditis de Hashimoto, insuficiencia renal crónica, embarazo, enfermedades granulomatosas, pulmonares, otros tumores neuroendocrinos) pueden ocasionar elevación de la CT, constituyendo posibles falsos positivos.

Por el contrario, el valor de calcitonina puede ser falsamente normal ante la presencia de anticuerpos heterófilos y por “efecto hook”. Idealmente, las determinaciones de CT y CEA deberían efectuarse empleando siempre el mismo método. Los pacientes que presenten niveles de CT elevados pero menores a 150 pg/ml, probablemente presenten enfermedad cervical. En estos casos es recomendable efectuar una ecografía de cuello y en el caso de evidenciarse adenopatías, realizar PAAF y eventualmente agregar dosaje de CT en el líquido de punción.

Ante niveles mayores de CT o ante sospecha de metástasis a distancia, se recomienda efectuar TC de cuello y de tórax, RNM de hígado, centellograma óseo y RMN de columna y pelvis. El <sup>18</sup>FDG-PET está recomendado en pacientes con niveles de CT mayores a 1000 ng/ml; la positividad de las lesiones correlaciona con peor pronóstico. Su sensibilidad es baja para niveles menores. El F-DOPA PET mostró mayor sensibilidad que los demás métodos para localizar enfermedad en los pacientes con enfermedad indolente.

Si no se logra localizar la enfermedad, es recomendable efectuar controles de laboratorio cada seis meses, y en función del tiempo de duplicación de los marcadores, reevaluar el caso con nuevas imágenes.

Ante la detección de metástasis a distancia, debe valorarse cuáles requieren tratamiento, teniendo en cuenta al tomar la decisión, la lenta velocidad de crecimiento de la enfermedad en la mayor parte de los casos, la prolongada sobrevida con buena calidad de vida y lo limitado de la efectividad de las terapéuticas disponibles actualmente, así como sus toxicidades. En general, los pacientes asintomáticos con bajo volumen de enfermedad o en casos con lenta progresión, se recomienda el control solamente. Si en las imágenes se comprueba una recurrencia cervical, se recomienda su punción citológica; si se confirma la recidiva citológicamente, se indicará su exploración quirúrgica. Previamente a toda cirugía con intención curativa se recomienda descartar la presencia de enfermedad a distancia, realizando TC o RMN de tórax y abdomen y centellograma óseo. Los pacientes con CT mayor a 1000

pg/ml sin enfermedad demostrada en el cuello y/o mediastino superior probablemente presenten metástasis a distancia, con mayor frecuencia localizadas en el hígado.

Los pacientes con lesiones sintomáticas se benefician del uso de terapias dirigidas a estas localizaciones. Entre las estrategias disponibles se encuentran la cirugía, la radioterapia externa, la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización (para metástasis hepáticas) y fármacos dirigidos al hueso.

El tratamiento de la diarrea incluye la dieta, loperamida y análogos de somatostatina.

- **INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA**

Los pacientes con enfermedad diseminada sintomática y rápidamente progresiva son candidatos a tratamiento con vandetanib o cabozantinib <sup>(22,23)</sup>. Estos inhibidores múltiples de tirosina quinasa evidenciaron prolongar la supervivencia libre de progresión y se encuentran aprobados por FDA. En pacientes asintomáticos, con enfermedad estable o lentamente progresiva, el control clínico, bioquímico y por imágenes es la conducta apropiada.

- ❖ **CARCINOMA INDIFERENCIADO O ANAPLÁSICO**

Es un tumor infrecuente, de alto grado de malignidad. De presentación más frecuente en la 7ª y 8ª década de la vida, se caracteriza por su rápido crecimiento y agresividad local, su falta de capacidad para concentrar el radioyodo y falta de respuesta al tratamiento supresivo con hormona tiroidea. El pronóstico es fatal a corto plazo, con un promedio de supervivencia de entre 4 y 6 meses, independientemente de la terapéutica empleada. No existe, por su rareza y agresividad, consenso uniforme en su tratamiento; no obstante, las terapias que combinan la cirugía, radioterapia y quimioterapia maximizarían el control local y sistémico de la enfermedad.

Clínicamente se manifiesta por una masa de rápido crecimiento, acompañada de disfagia, disnea y disfonía. Hasta 50% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, con mayor frecuencia pulmonares.

El diagnóstico histológico debe completarse con inmunohistoquímica para asegurar su diferenciación de los linfomas, en particular en las lesiones de células pequeñas. Los estudios para la estadificación incluyen TC de cuello, SNC, abdomen y pelvis y centellograma óseo. Asimismo, el PET/TC es útil en esta población y debe considerarse para la valoración inicial. El proceso de diagnóstico y estadificación debe realizarse en el menor tiempo posible, dada la rápida progresión que presentan estos tumores. (Tabla 5)

Los factores pronósticos favorables son edad < 65 años, sexo femenino, ausencia de metástasis, ausencia de invasión local y resección quirúrgica completa.

En estos pacientes, la valoración de la resecabilidad de la enfermedad y el manejo de la vía aérea son los principales objetivos. El tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides es inicialmente quirúrgico. Si las condiciones locales lo permiten se recomienda la tiroidectomía total, con linfadenectomía de los ganglios comprometidos. En casos de extensión extra tiroidea, es posible considerar

tratamiento neo-adyuvante y luego la cirugía, cuando fuera factible obtener márgenes macroscópicamente negativos. La cirugía con intención curativa se asocia con una mejor sobrevida en estadíos IVA y IVB, pero no en estadío IVC. De todas formas, no se recomiendan grandes resecciones en estadíos IVB y IVC, ya que la morbilidad y los riesgos operatorios superan los escasos beneficios de la cirugía <sup>(24,25)</sup>.

En los casos en que hubiera extensión a la vía aerodigestiva o estructuras vasculares, debe considerarse que la morbilidad de los procedimientos quirúrgicos requeridos habitualmente no se justifica, dado el pronóstico desfavorable de esta patología. La traqueostomía debe efectuarse en forma programada, en pacientes con compromiso inminente de la vía aérea.

Si bien este tumor es poco radiosensible, se recomienda agregar sistemáticamente radioterapia postoperatoria. En un metaanálisis reciente, la radioterapia demostró aumentar la sobrevida en estos pacientes, aunque la dosis, el momento (antes o después de cirugía) y si debe administrarse con o sin agregado de quimioterapia, permanece incierto. Los regímenes de radioterapia hiper fraccionada mostraron mejor control local. Asimismo, existen evidencias de un beneficio del empleo de drogas sensibilizadoras a la radioterapia (platino, doxorubicina o paclitaxel).

La respuesta al tratamiento sistémico, en casos de enfermedad diseminada o irresecable, es pobre, obteniéndose tasas <20% con el uso de doxorubicina sola o asociada a bleomicina. Las terapias que utilizan combinaciones paclitaxel/vinorelbina y paclitaxel/gemcitabina sugirieron ser efectivas, sin embargo, se requiere mayor evidencia. La opción más recomendable para estos pacientes es la inclusión en ensayos clínicos.

#### **Tabla 5. Estadificación TNM <sup>(7)</sup>**

Los parámetros para determinar T, N y M son los mismos que los empleados para CDT, variando la agrupación de los mismos para el estadio.

Estadio IVa

T1-T3a, N0/Nx, M0

Estadio IVb

T1-T3a, N1, M0

T3b-T4, cualquier N, M0

Estadio IVc

Cualquier T, cualquier N, M1

#### **Bibliografía**

- 1) Lim H, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. JAMA 2017; 317(13):1338-1348.
- 2) Cibas E, Ali S. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017;27(11):1341-1346
- 3) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff K, Sherman S,

- Sosa JA, Steward DL, Tuttle M and Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-134 DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- 4) Ward L, Kloos R. Molecular markers in the diagnoses of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57(2):89-97.
  - 5) Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery* 2013; 154:1346-1352.
  - 6) Merdad M, Eskander A, Kroeker T, Freeman J. Metastatic papillary thyroid cancer with lateral neck disease: Pattern of spread by level. *Head Neck* 2013; 35:1439-1442
  - 7) Amin MA, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, eighth edition. New York, Springer 2017.
  - 8) Volante M, Collini P, Nikiforov Y, Sakamoto A, Rosai J, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1256-1264
  - 9) Pitoia F, Califano I, et al. Consenso intersocietario sobre seguimiento y tratamiento de cancer diferenciado de tiroides. *Rev Arg Endocrinol Metab*, 2014;52: 85-118.
  - 10) Momesso D, et al. Dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer patients treated without radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (7):2692-2700.
  - 11) Mallick U, Harmer 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: 1674-1685.
  - 12) Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zeroud S, Bridji D et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1663-1673.
  - 13) Kiess A et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer regional control: a statement of the Head and Neck Society. *Head Neck* 2016; 38 (4):493-498.
  - 14) Tuttle RM, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioiodine ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20 (12):1341-1349.
  - 15) Torlontano M, et al. Follow-up of low-risk patients with papillary thyroid cancer: role of ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (7):3402-3407.
  - 16) Schmidt A, Iglesias L, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab*. 2017; 61 (1):81-89.
  - 17) Brose M, Nutting C, et al. Sorafenib in radioactive iodine refractory locally advanced or metastatic thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384:319-328.
  - 18) Schlumberger M, Tahara M, et al. Lenvatinib versus placebo in iodine refractory thyroid cancer. *N Eng J Med*. 2015; 372:621-630.

- 19) Wells S, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6):567-610.
- 20) Califano I, Deustch S, Castro Jozami L, Fassi J, Lowenstein A, et al. Carcinoma medular de tiroides: estudio multicéntrico. Presentación y evolución en 219 pacientes. *RAEM* 2012; 50(2):63-70.
- 21) Machens A, et al. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 2008; 95:586-595.
- 22) Wells S, Robinson B, 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 (2):134-141.
- 23) Elisei R, Schlumberger M, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31 (29): 3639-3646.
- 24) Shaha A. Anaplastic thyroid cancer: Large database, cautious interpretation. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:4113-14.
- 25) Tiedje V, Stuschke M, Weber F, Dralle H, Moss L, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: Review of treatment protocols. *Endocrine Related Cancer* 2018;25: R153-R161.