

TUMORES MALIGNOS DE TIROIDES

Inés Califano (Servicio de Endocrinología)

Santiago Zund (Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello)

Cristina Zarlenga (Departamento de Medicina Nuclear)

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

❖ Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

Epidemiología

El CDT es la neoplasia endócrina más frecuente. Su incidencia se incrementó en los últimos 40 años, lo que se debe al menos en parte a la detección masiva de carcinomas papilares de pequeño tamaño, causada por el uso incrementado de estudios de imágenes. El antecedente de radioterapia previa en la región cervical o torácica a edades tempranas aumentan las posibilidades de malignidad. Los antecedentes familiares de cáncer papilar o determinados síndromes genéticos (como la poliposis adenomatosis familiar, síndromes de PTEN, DICER1, Werner entre otros) también incrementan la sospecha de malignidad. Los nódulos hipercaptantes de fluordesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (¹⁸F-FDG PET/TC) presentan un riesgo incrementado de malignidad.

Diagnóstico

El CDT comprende diferentes tipos histológicos, que incluyen el carcinoma papilar (comprende las variantes clásicas, folicular, de

células altas, células columnares, “hobnail”, sólido, cribiforme-morular y esclerosante difuso), carcinoma folicular (mínima o ampliamente invasivo) y carcinoma de células de Hürthle.

Clínica y estudios diagnósticos

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.

La ecografía de tiroides y partes blandas de cuello es el método inicial de estudio, y permite evaluar características de sospecha del nódulo (sólido, 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, así como descartar la presencia de adenopatías regionales sospechosas.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) bajo guía ecográfica es el procedimiento más eficaz y costo-efectivo para la evaluación del nódulo tiroideo. 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). De acuerdo al sistema de Bethesda, los resultados posibles de la citología se dividen en seis categorías, con riesgo creciente de malignidad: no diagnóstico (I), benigno (II), atipía de significado incierto/lesión folicular de significado incierto (III), neoplasia folicular/sospechoso de neoplasia folicular (IV), sospechoso de malignidad (V) o maligno (VI). La determinación de marcadores genéticos y/o marcadores proteicos (entre otros *BRAF*, *RAS*, rearreglos *RET/PTC* y *PAX8/PPARY* o

paneles comerciales de expresión génica) en el material de PAAF puede aumentar la precisión diagnóstica en las citologías indeterminadas. Sin embargo, su disponibilidad clínica es limitada en nuestro país, por lo que se sigue recomendando cirugía basado en características clínico-ecográficas. La determinación de calcitonina se recomienda 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. La laringoscopia indirecta completa la estadificación consignando la movilidad de las cuerdas vocales; debe realizarse sistemáticamente en todos los casos.

La tomografía computada (TC) de cuello y tórax con contraste endovenoso o resonancia nuclear magnética (RMN) se solicitan cuando se sospeche extensión retroesternal de la enfermedad, compromiso de la vía aérea y/o digestiva, presencia de adenopatías cervicales y/o mediastínicas, presencia de metástasis a distancia y en casos de recidivas locorregionales

Estadificación

Los factores pronósticos para mortalidad en CDT son: edad (mayor o menor de 55 años), tamaño (> de 4 cm), extensión extratiroidea, y presencia de metástasis a distancia. (**ver apéndice**)

Factores pronósticos y grupos de riesgo

Si bien la estadificación AJCC/UICC es eficaz para valorar el riesgo de mortalidad, no es útil para estimar el riesgo de recurrencia. De acuerdo a las características, este último se clasifica como muy bajo, bajo, intermedio o alto. (**Tabla 1**)

Tabla 1. Riesgo de recurrencia (Consenso Intersocietario Argentino, 2014)

| Muy bajo | Bajo | Intermedio | Alto |
|--|---|---|---|
| Tumor ≤ 1 cm unifocal | Tumor ≤ 1 cm multifocal Tumor intratiroideo entre 1 y 4 cm | Tumor > 4 cm | Tumor con extensión extratiroidea 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 intratiroideo 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 |
| M0 clínico | M0 clínico | M0 clínico | M1 |

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

Adicionalmente, deben considerarse como factor pronóstico adverso un valor de tiroglobulinemia preablación desproporcionado a la captación de yodo.

Tratamiento inicial

Cirugía

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 extratiroidea (T4) o con metástasis ganglionares clínicas (N1), o con metástasis a distancia (M1), 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. La linfadenectomía terapéutica del compartimiento central (VI-VII) y lateral (IIa-Vb) debe efectuarse

cuando hay evidencia de enfermedad en estudios de estadificación. La linfadenectomía profiláctica del compartimiento central puede considerarse en pacientes con carcinomas papilares localmente avanzados (T3b o T4a) o en caso de ganglios metastásicos laterales (cN1b).

¹³¹I 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 evidencio mejorar la sobrevida ni reducir el riesgo de recurrencias. En caso de indicarse, se recomienda utilizar dosis bajas (30 milicuries, (mCi). En los pacientes de riesgo intermedio, se recomiendan dosis entre 30 y 100mCi.

En los casos de alto riesgo, se recomiendan dosis iguales o mayores a 100 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 nivel de TSH debe corroborarse por medio de su determinación bioquímica, y conjuntamente se recomienda solicitar un dosaje de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos anti Tg (aTg), para disponer de un valor basal para el seguimiento futuro.

Es de utilidad efectuar una dieta baja en yodo (evitando sal iodada, pescados, mariscos) durante 7-10 días previos a la administración del ¹³¹I. 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 reestadifica la enfermedad (identifica focos de enfermedad no sospechados en la cuarta parte de los pacientes). La tomografía por

emisión de fotón único (SPECT-TC) puede incrementar la precisión diagnóstica, al aportar una caracterización anatómica de los sitios hipercaptantes.

Terapéutica supresiva de TSH

Las dosis de levotiroxina 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 muy bajo/bajo riesgo y los libres de enfermedad, el objetivo es mantener niveles de TSH <2 mU/ml.

Radioterapia externa

Si bien la experiencia es limitada, la indicación de radioterapia externa debe considerarse en pacientes mayores a 55 años con remanentes postquirúrgicos irreseccables y no ávidos por yodo.

| Excelente | Indeterminada | Bioquímica incompleta | Estructural incompleta |
|--|--|---|--|
| 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 |

Seguimiento

El riesgo inicial y posteriormente la respuesta al tratamiento inicial (**Tablas 2 y 3**) determinan la modalidad de seguimiento.

Tabla 2. Evaluación de respuesta al tratamiento inicial en pacientes ablacionados-adaptado de Tuttle

Tabla 3. Evaluación de respuesta inicial al tratamiento en pacientes no ablacionados. Adaptado de Momesso

| | Tiroidectomía total | Lobectomía |
|-----------|---|--|
| Excelente | 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 |

| | | |
|------------------------|---|---|
| Indeterminada | Tg bajo LT4 0,2-5 ng/ml Tg estimulada 2-10 ng/ml aTg positivos estables o en descenso Imágenes inespecíficas Mínima captación ¹³¹ I en lecho | Imágenes inespecíficas aTg positivos estables o en descenso |
| Bioquímica incompleta | 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 |
| Estructural incompleta | Evidencia clínica o por imágenes de enfermedad | Evidencia clínica o por imágenes de enfermedad |

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 al estímulo de TSH, no obstante 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. Junto con la Tg debe dosarse siempre anticuerpos antitiroglobulina (aTg) ya que pueden, por interferencia, provocar resultados no confiables.

El dosaje de Tg debe efectuarse cada 6-12 meses, preferentemente en el mismo laboratorio y utilizando el mismo método.

Ecografía

Los niveles VI y VII en el compartimiento central, y III, IV y IIa y Vb en el compartimiento lateral, 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 compartimientos 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 en el compartimiento central, y mayores de 10 mm en el compartimiento lateral, 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 ¹³¹I

Debido a que su sensibilidad es baja (27-55%) no se indica efectuar centellogramas rutinarios durante el seguimiento.

¹⁸F-FDG PET/TC

El ^{18}F -FDG PET/TC es útil para localizar metástasis en los pacientes con tumores menos diferenciados, en los que la capacidad para captar ^{131}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}F FDG PET/TC, con el objetivo de localizar enfermedad pasible de resección quirúrgica.

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}I en pacientes respondedores, radioterapia externa, terapias locales, conducta expectante y terapias sistémicas.

Las recurrencias locorregionales son la forma más frecuente de recidiva. Las reintervenciones quirúrgicas logran reducir el volumen de enfermedad. Sin embargo, la posibilidad de lograr un estado libre de enfermedad es baja, y disminuye a medida que aumenta el número de cirugías, al tiempo que se incrementa la morbilidad. 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, y actualmente la ablación por radiofrecuencia (ARF) cuando el diagnóstico está confirmado por PAAF.

La enfermedad metastásica puede tratarse con dosis de ^{131}I (100-200mCi), repetidas cada 6-12 meses, mientras exista respuesta objetivable, en ausencia de toxicidad.

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}I , o c) que presente persistencia de enfermedad estructural con dosis acumuladas >600 mCi.

En pacientes con enfermedad yodorefractaria, rápidamente progresiva y sintomática, está indicado el uso de lenvatinib o sorafenib. Estas drogas evidencian respuestas parciales y estabilización de enfermedad, prolongando la sobrevida libre de progresión. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, eventos adversos dermatológicos, hipertensión, sangrado y astenia. Cabozantinib fue aprobado por FDA para pacientes con CDT yodorefractario progresado a primera o segunda línea. Los inhibidores selectivos de *NTRK* (larotrectinib/entrectinib) y los de *RET* (selpercatinib y pralsetinib) tienen indicación en pacientes con estos rearrreglos.

Las terapias locales deben considerarse en pacientes con metástasis sintomáticas, con riesgo de complicaciones o en enfermedad oligometastásica. Pueden combinarse con la terapia sistémica e incluyen cirugía, RTE, SBRT, embolización, ARF, agentes farmacológicos con acción sobre hueso (bisfosfonatos endovenosos y denosumab)

Bibliografía recomendada

- 1) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. IUCC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons Inc.,2016.
- 2) 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.

- 3) Brose M et al, Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021, 22; 1126-1138
- 4) Drilon et al, Efficacy of Larotrectinib in *TRK* Fusion– Positive Cancers in Adults and Children. *NEJM* 2018, 378; 731-739
- 5) Drilon et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-*TRK*, *ROS1*, and *ALK* Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (*ALKA-372-001* and *STARTRK-1*). *Cancer Discov* 2017, 7 (4); 400-409
- 6) Filetti et al, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019, 30 (12); 1856-1883
- 7) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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.
- 8) Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1674-1685.
- 9) Momesso D, et al. Dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer patients treated without radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (7):2692-2700.
- 10) Pitoia F, Califano I, et al. Consenso intersocietario sobre seguimiento y tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Arg Endocrinol Metab*, 2014;52: 85-118.
- 11) Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1663-1673.

- 12) Schlumberger M, Tahara M, et al. Lenvatinib versus placebo in iodine refractory thyroid cancer. *N Eng J Med*. 2015; 372:621-630.
- 13) Subbiah et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic *RET*-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Oncol* 2021, 9; 491-501
- 14) Wirth et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *NEJM* 2020, 383; 825-835

❖ Carcinoma medular de tiroides (CMT)

Epidemiología

El CMT es un tumor neuroendócrino que constituye aproximadamente el 1-2 % 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, con diferente penetrancia según la mutación) o, b) como parte del síndrome MEN 2B (carcinoma medular + feocromocitoma + neuromas mucosos y gastrointestinales + hábito marfanoide).

Diagnóstico

El diagnóstico preoperatorio de CMT es difícil en la forma esporádica, ya que la sensibilidad de la PAAF suele ser menor al 50%. La

determinación de calcitonina sérica ofrece mayor eficacia diagnóstica y debe efectuarse ante nódulos con PAAF sospechosa (Bethesda III, IV, V) o antecedentes familiares. Siempre que exista la sospecha o la confirmación preoperatoria de CMT, debe agregarse a la evaluación pre-quirúrgica 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 y posteriores 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 (clínicos o micrometástasis), preferentemente de ubicación en el compartimiento central. El uso de inmunohistoquímica para evaluar la expresión de CT, CEA, y cromogranina es necesario para confirmar el diagnóstico.

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 al tipo de mutación, la clínica y los niveles de CT.

Clínica

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.

Estadificación

Los factores pronósticos relevantes incluyen la estadificación (AJCC/UICC), los niveles postquirúrgicos de CT y CEA y el tiempo de duplicación de estos marcadores.

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 su presencia 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.

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 linfadenectomía del compartimento central bilateral. El número de ganglios positivos en el compartimento central y los niveles de CT predicen la incidencia de metástasis ganglionares en los compartimentos laterales homolateral y contralateral. En caso de compromiso ganglionar múltiple del compartimento central, puede considerarse realizar una linfadenectomía selectiva IIa-V profiláctica,

la cual también podría considerarse en pacientes con niveles de calcitonina >20 ng/ml (homolateral) y >200 pg/ml (contralateral). Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que las linfadenectomías laterales profilácticas no tienen impacto tanto en sobrevida global como específica, por lo que su indicación debe evaluarse en forma individual e interdisciplinaria.

En los pacientes con adenopatías laterales positivas (por clínica, imágenes o PAAF), se debe agregar una linfadenectomía terapéutica selectiva Ila-Vb uni o bilateral, según corresponda, a la tiroidectomía total y la linfadenectomía central bilateral.

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 ¹³¹I

La utilidad del tratamiento radiante adyuvante dirigido a cuello y mediastino, en el CMT es motivo de controversia. Sus indicaciones son extrapolables a los carcinomas diferenciados. El uso de ¹³¹I no está indicado en CMT.

Seguimiento

El seguimiento requiere el dosaje de CT y CEA a los 2-3 meses después de la cirugía. En los pacientes con niveles normales o hasta 150 pg/ml de calcitonina se recomienda además efectuar ecografía

cervical. En el caso de evidenciarse adenopatías, realizar PAAF y eventualmente agregar dosaje de calcitonina en el líquido de punción.

Ante niveles mayores de calcitonina 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 F-DOPA PET/TC 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.

En general, los pacientes asintomáticos con bajo volumen de enfermedad o en casos con lenta progresión, se recomienda la vigilancia activa. 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 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. Estos inhibidores múltiples de tirosina quinasas evidenciaron prolongar la supervivencia libre de progresión y se encuentran aprobados por FDA. Los pacientes con mutaciones germinales o somáticas de *RET* son candidatos a tratamiento con inhibidores específicos (selpercatinib/pralsetinib).

Bibliografía recomendada

- 1) Elisei R, Schlumberger M, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31 (29): 3639-3646.
- 2) Subbiah et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic *RET*-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Oncol* 2021, 9; 491-501
- 3) Wells S, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6):567-610.
- 4) 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.
- 5) Wirth et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *NEJM* 2020, 383; 825-835

❖ Carcinoma indiferenciado o anaplásico

Epidemiología

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 y su falta de capacidad para concentrar el radioyodo.

Clínica

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.

Diagnóstico

El diagnóstico histológico necesita rutinariamente inmunohistoquímica para asegurar su diferenciación de los linfomas, en particular en las lesiones de células pequeñas. Ante la sospecha, debe indicarse biopsia con aguja gruesa tipo “tru-cut” sin demora. El proceso de diagnóstico y estadificación debe realizarse en el menor tiempo posible, dada la rápida progresión que presentan estos tumores. Los estudios de estadificación incluyen TC de cuello, SNC, abdomen y pelvis y centellograma óseo. Asimismo, el 18FDG PET/TC es útil en esta población y debe considerarse para la valoración inicial. En todos los casos debe determinarse la presencia de mutaciones de *BRAF*, que se encuentran en hasta 45% de los casos, ya que estos casos son candidatos a tratamiento con dabrafenib/trametinib. Se recomienda pesquisar en los casos *BRAF* negativo la presencia de otras alteraciones genéticas accionables.

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides intratiroideo (10%) es inicialmente quirúrgico. El objetivo es efectuar una resección R0/R1, evitando procedimientos mórbidos. Si las condiciones locales lo permiten se recomienda la tiroidectomía total, con linfadenectomía de los ganglios comprometidos. En todos los casos el tratamiento quirúrgico debe ser seguido por quimioterapia (Taxanos, platino y/o doxorubicina) más radioterapia. La traqueostomía debe efectuarse en forma programada, en pacientes con compromiso inminente de la vía aérea.

En enfermedad locorregional avanzada (40%), en pacientes con mutación de *BRAF* se recomienda el tratamiento neoadyuvante con dabrafenib/trametinib, reevaluando la opción quirúrgica en caso de evidenciarse respuesta, efectuando quimiorradioterapia posterior. En ausencia de mutación de *BRAF*, las opciones son quimiorradioterapia o terapias dirigidas si se detectase una alteración accionable (rearrreglo *NTRK*, *RET*, etc)

En casos de enfermedad metastásica, las opciones son quimio y radioterapia en ausencia de alteraciones genéticas conocidas, dabrafenib/trametinib si hay mutaciones de *BRAF* y terapias dirigidas en presencia de mutaciones accionables. Se recomienda la inclusión en ensayos clínicos siempre que sea factible.

Bibliografía recomendada

- 1) Bible et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Task Force. *Thyroid* 2021, 31 (3); 337-386

2) Subbiah et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic BRAF V600–Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. JCO 2018, 36 (1); 7-13