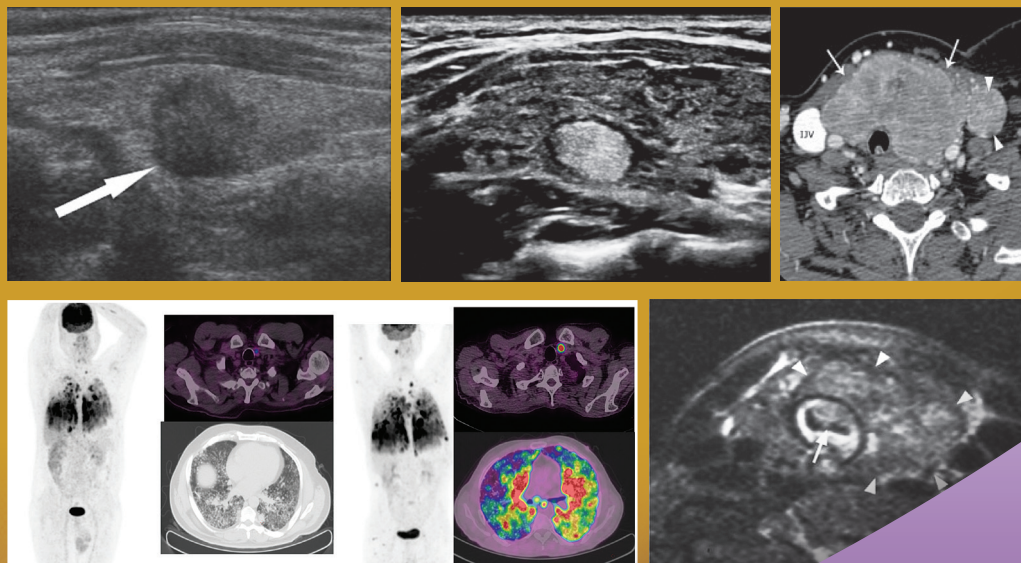


# CONSENSO PERUANO DE NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DE TIROIDES



**Susana Tara Britto**  
**Patricia Saavedra Sobrados**  
**Flor Cabrera Guevara**  
**Víctor Tejada Pérez**  
**Danfer Huapaya García**  
**José Carlos Gutiérrez Lazarte**  
**Pavel Pino**



**FONDO  
EDITORIAL  
COMUNICACIONAL**

# **CONSENSO PERUANO DE NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DE TIROIDES**



# CONSENSO PERUANO DE NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DE TIROIDES

***Grupo Multidisciplinar del  
Consenso Nacional de Nódulo tiroideo y  
Cáncer de tiroides***



FONDO  
EDITORIAL  
COMUNICACIONAL



# Consenso peruano de nódulo tiroideo y cáncer de tiroides

---

## **Autor**

GRUPO MULTIDISCIPLINAR DEL CONSENSO NACIONAL  
DE NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DE TIROIDES

## **Editado por:**

Colegio Médico del Perú  
Fondo Editorial Comunicacional  
Av. 28 de Julio 776,  
Miraflores. Lima 18, Perú.  
Aló CMP (01) 641-9847



1.ª edición  
Noviembre de 2023

Tiraje: 500

HECHO EL DEPÓSITO LEGAL EN  
LA BIBLIOTECA NACIONAL DEL PERÚ N.º 2023-10942.

ISBN N.º 978-612-49441-2-3.

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra protegida por los derechos de propiedad intelectual, o su uso en cualquier forma, o por cualquier medio, ya sea electrónico o mecánico, incluidos fotocopiado, grabación, transmisión o cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información, sin el permiso por escrito de los propietarios del copyright.

## **Asesoría editorial**

REP S.A.C.  
Miguel de Cervantes 485-502, San Isidro  
999-65 85 31



## **Médico editor**

Jorge Candiotti Vera  
jcandiotti@revistasespecializadas.com  
999-65 85 31

## **Impresión**

Octubre de 2023  
Talleres gráficos de REP S.A.C.  
Emilio Althaus 355, Lima 14, Perú  
999-65 85 31

## COMITÉ EJECUTIVO NACIONAL PERÍODO 2022-2024



- Decano
  - Vicedecano
  - Secretaria del Interior
  - Secretario del Exterior
  - Tesorero
  - Vocales
- Accesitarias
- Dr. José Raúl Urquiza Aréstegui
  - Dr. Alfredo Alonso Celis López
  - Dra. Wilda Cecilia Silva Rojas
  - Dr. Víctor Leonel Llaca Saravia
  - Dr. Wilder Alberto Díaz Correa
  - Dr. Herminio Renán Hernández Díaz
  - Dra. Amelia Cerrate Ángeles
  - Dr. César Augusto Portella Díaz
  - Dr. Leslie Marcial Soto Arquínigo
  - Dra. Celia Betzabet Moisés Alfaro
  - Dra. Milagros Dalila Sánchez Torrejón

### DECANOS DE LOS CONSEJOS REGIONALES DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

- Decana Regional I - Trujillo
  - Decano Regional II - Iquitos
  - Decano Regional III - Lima
  - Decana Regional IV - Huancayo
  - Decano Regional V - Arequipa
  - Decana Regional VI - Cusco
  - Decano Regional VII - Piura
  - Decano Regional VIII - Chiclayo
  - Decano Regional IX - Ica
  - Decano Regional X - Huánuco
  - Decano Regional XI - Huaraz
  - Decano Regional XII - Tacna
  - Decano Regional XIII - Pucallpa
  - Decano Regional XIV - Puno
  - Decano Regional XV - San Martín
  - Decano Regional XVI - Ayacucho
  - Decana Regional XVII - Cajamarca
  - Decano Regional XVIII - Callao
  - Decano Regional XIX - Chimbote
  - Decano Regional XX - Pasco
  - Decano Regional XXI - Moquegua
  - Decano Regional XXII - Abancay
  - Decana Regional XXIII - Tumbes
  - Decano Regional XXIV - Huancavelica
  - Decano Regional XXV - Amazonas
  - Decano Regional XXVI - Madre de Dios
  - Decano Regional XXVII - Lima Provincias
- Dra. Elena Victoria Ríos de Edwards
  - Dr. Miguel Ángel Pinedo Saboya
  - Dr. Ildauro Aguirre Sosa
  - Dra. Armida Concepción Rojas Dávila de Izaguirre
  - Dr. Antony Gustavo Tohalino Meza
  - Dra. Eliana Janette Ojeda Lazo
  - Dr. Christian Yuri Requena Palacios
  - Dr. Ronald Jimmy Agüero Acuña
  - Dr. Luis Felipe Muñante Aparcana
  - Dr. Andrei Alekseevich Kochubei Hurtado
  - Dr. Alberto Fernando Del Valle Espejo
  - Dr. Jorge Eliseo López Claros
  - Dr. Carlos Abelardo Morales Hernández
  - Dr. Carlos Alberto Neira Ortega
  - Dr. Efraín Salazar Tito
  - Dr. Waldo Franz López Gutiérrez
  - Dra. Patricia Isabel Ocampo Quito
  - Dr. Luis Alberto Ortiz Pilco
  - Dr. Carlos Humberto Quiroz Urquiza
  - Dr. Manuel Alejandro Pomazono Goyas
  - Dr. Giancarlo Urquiza Pereira
  - Dr. José Luis Osorio Ticona
  - Dra. Lourdes Liliana Feijóo Oyola
  - Dr. Lino Elmer Rodríguez Julcamayán
  - Dr. Jorge Arturo La Torre y Jiménez
  - Dr. Elard Arturo Castor Cáceres
  - Dr. Juan Carlos Nicho Virú



**Dr. OSCAR PAMO REYNA**

*Director del FEC*

*Médico internista, Hospital Nacional Arzobispo Loayza*

*Universidad Peruana Cayetano Heredia*

*Académico de número, Academia Nacional de Medicina*

**Dr. JORGE GONZÁLEZ MENDOZA**

*Secretario del FEC*

*Médico infectólogo*

*Moderador, Programa para la Monitorización de Enfermedades*

*Emergentes (ProMED) Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas*

**Dr. CIRO MAGUIÑA VARGAS**

*Miembro del FEC*

*Médico infectólogo tropicalista dermatólogo*

*Univesidad Peruana Cayetano Heredia*

*Académico de número, Academia Nacional de Medicina*

**Dr. RICARDO IVÁN ÁLVAREZ CARRASCO**

*Miembro del FEC*

*Instituto Nacional Materno Perinatal*

*Asociación Médica Peruana de Patología Clínica*

*Academia Panamericana de Historia de la Medicina*

*Asociación de Historia de la Medicina Peruana*

**Dr. ALBERTO EMILIO ZOLEZZI FRANCIS**

*Director del Comité Editorial de la Revista Acta Médica Peruana*

*Miembro del FEC*

*Médico gastroenterólogo*

*Hospital Nacional María Auxiliadora*

*Univesidad Ricardo Palma*

**Dr. HORACIO VARGAS MURGA**

*Miembro del FEC*

*Médico psiquiatra*

*Docente principal de la UPCH*

*Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi*

## Presentación del CMP

*El Fondo Editorial Comunicacional del CMP (FEC) tiene la satisfacción de presentar esta importante publicación del Grupo Multidisciplinar del Consenso Nacional de Nódulo Tiroideo y Cáncer de Tiroides, que tiene como editores a los doctores Susana Tara Britto, Patricia Saavedra Sobrados, Flor Cabrera Guevara, Víctor Tejada Pérez, Danfer Huapaya García, José Carlos Gutiérrez Lazarte y Pavel Pino Godoy.*

*Esta valiosa obra, Consenso peruano de nódulo tiroideo y cáncer de tiroides, en la que han participado veintiocho médicos peruanos, cuenta con el auspicio editorial y el financiamiento del FEC y el CMP.*

*El presente consenso permite que los médicos en general se familiaricen con el nódulo tiroideo y el cáncer de tiroides –papilar, folicular, medular y anaplásico– que ha aumentado de manera sostenida en las últimas décadas en todo el mundo, sobre todo, debido a mejores pruebas diagnósticas, como la ecografía de última generación con elastografía, la biopsia con aguja fina con guía ecográfica y los paneles moleculares en la citología.*

*El CMP se siente complacido de publicar a través del FEC esta obra, ya que no solo revela un gran esfuerzo de los editores y autores por publicarlo, sino que se constituye en una fuente de consulta básica sobre el nódulo y el cáncer tiroideos, para los miembros de la orden médica y los estudiantes de pregrado.*

Raúl Urquiza Aréstegui  
Decano nacional  
Colegio Médico del Perú

Oscar Pamo Reyna  
Director  
Fondo Editorial Comunicacional

# GRUPO MULTIDISCIPLINAR DEL CONSENSO NACIONAL DE NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DE TIROIDES

## EDITORES

**Susana Tara-Britto**

**Patricia Saavedra-Sobrados**

**Flor Cabrera-Guevara**

**Víctor Tejada-Pérez**

**Danfer Huapaya-García**

**José Carlos Gutiérrez-Lazarte**

**Pavel Pino-Godoy**

## AUTORES

### **Cabrera-Guevara Flor de María**

Endocrinología  
Hospital Nacional Essalud Almanzor Aguinaga Asenjo  
Chiclayo

### **Céspedes-Paullo Leónidas**

Medicina Nuclear  
Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins  
Lima

### **Chavez-Torres Himelda**

Anatomía patológica  
Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins  
Lima

### **Chicata-Sutmöller Volker**

Radioterapia  
Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo  
Arequipa

### **Cruz-Colca Javier**

Cirugía de Cabeza y Cuello  
Hospital Nacional Essalud Guillermo Almenara Irigoyen  
Lima

### **Delgado-Huaco Antonio**

Medicina Nuclear  
Hospital Seguin Escobedo  
Arequipa

### **Díaz-Lazo Hubertino**

Imagenología/ecografía  
Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins  
Lima

### **Escudero-Torres Gabriela**

Endocrinología  
Hospital de la Policía Nacional  
Lima

### **Frías-Rojas Manuel**

Medicina interna  
Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins  
Lima

### **Gamarra-González Dante**

Endocrinología  
Hospital Nacional Minsa Dos de Mayo  
Lima

**Gutiérrez-Lazarte José Carlos**

Cirugía de cabeza y cuello  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Lima

**Huachín-Soto Miluska**

Endocrinología  
Hospital Nacional Minsa Cayetano Heredia  
Lima

**Huapaya-García Danfer**

Medicina nuclear  
Hospital Nacional Essalud Guillermo Almenara Irigoyen  
Lima

**Luna-Victorio Laura**

Endocrinología  
Hospital Nacional Essalud Guillermo Almenara Irigoyen  
Lima

**Maquera-Torres Grisnery**

Anatomía patológica  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Lima

**Olivera-Hurtado de Mendoza Mivael**

Oncología Médica  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Lima

**Oporto-Yucra Erika**

Endocrinología  
Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo  
Arequipa

**Pino-Godoy Pavel**

Cirugía de Cabeza y Cuello  
Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins  
Lima

**Risco-Cabrejos Giancarlo**

Cirugía de Cabeza y Cuello  
Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins  
Lima

**Rubina-De la Torre Susana**

Cirugía de Cabeza y Cuello  
Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo  
Arequipa

**Saavedra-Sobrados Patricia**

Medicina Nuclear  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Lima

**Somocurcio-Peralta José**

Anatomía patológica  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Lima

**Tapia-Puente Pedro**

Imagenología/ecografía  
Privado  
Lima

**Tara-Britto Susana**

Endocrinología  
Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins  
Lima

**Tejada-Pérez Víctor**

Cirugía de Cabeza y Cuello  
Privado  
Lima

**Torres-Samamé Liliana**

Endocrinología  
Hospital Regional Lambayeque MINSA  
Lambayeque

**Zea-Núñez Carlos**

Endocrinología  
Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco  
Cusco

**Zubiate-López Carlos**

Endocrinología  
Hospital MINSa María Auxiliadora  
Lima

## Abreviaturas empleadas

ACR	Colegio Americano de Radiología	NCI	nódulo de citología indeterminada
AcTg	anticuerpos antitiroglobulina	NEM	neoplasia endocrina múltiple
AcTPO	anticuerpos antitiroperoxidasa	NGS	secuenciación de próxima generación
AJCC	siglas del inglés <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer	NIFTP	siglas del inglés <i>noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features</i> ; neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar
ATA	Asociación Americana de Tiroides	NIS	siglas del inglés <i>sodium-iodide symporter</i> ; cotransporte unidireccional (simporte) sodio-yodo
AUC	área bajo la curva	NLR	nervio laríngeo recurrente
AUS	siglas del inglés <i>atypia of undetermined significance</i> ; atipia de significado indeterminado	NT	nódulo tiroideo
BAAF	biopsia aspirativa con aguja fina	OR	siglas del inglés, <i>odds ratio</i> ; razón de probabilidades
CT	cáncer de tiroides	ORR	tasa de respuesta global
CTD	cáncer de tiroides diferenciado	PET-FDG	tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
CTF	cáncer de tiroides foliculares	PFS	sobrevivida libre de progresión
CTM	cáncer de tiroides medular	R- <sup>131</sup> I	VER RAI-R
CTMF	cáncer de tiroides medular familiar	RAI <sup>131</sup> I	yodo radioactivo, radioyodo
CTNMF	cáncer de tiroides no medular familiar	RAI-R	refractoriedad al <sup>131</sup> I (R- <sup>131</sup> I)
CTP	cáncer de tiroides papilar	RCT	rastreo corporal total
CTV	siglas del inglés <i>clinical target volume</i> ; volumen blanco clínico	RM	resonancia magnética
DRS	estratificación dinámica del riesgo	ROSE	siglas del inglés <i>rapid on-site evaluation</i> ; evaluación rápida <i>in situ</i>
EANM	Asociación Europea de Medicina Nuclear	RT	radioterapia
EET	extensión extratiroidea	SBRT	radioterapia corporal estereotáctica
ENF	enfermedad nodular folicular	SNMMI	Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular
EBRT	siglas del inglés <i>external beam radiotherapy</i> ; radioterapia de haz externo	SPECT/TC	tomografía computarizada por emisión de fotón único con tomografía computarizada
EET	extensión extratiroidea	SRS	radiocirugía estereotáctica
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico	SUVmax	siglas del inglés <i>Standard Uptake Value</i> ; valor estandarizado de captación máximo
ETA	Asociación Europea de Tiroides	TC	tomografía computarizada
GBq	gigabecquerel	TDTg	tiempo de duplicación de la tiroglobulina
GM-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	TEM	tomografía espiral multicorte
GSC	clasificador de secuenciación genómica	Tg-est	tiroglobulina estimulada
HSROC	siglas del inglés <i>hierarchical summary receiver operating characteristic curve</i>	TGF-β	factor de crecimiento transformante beta
HT	hemitiroidectomía	Tg-LT4	tiroglobulina bajo tratamiento con LT4
IC95%	índice de confianza al 95 %	TI-RADS	siglas del inglés <i>Thyroid Imaging Reporting and data System</i> ; sistema de datos e informes de imágenes de tiroides
ICI	siglas del inglés <i>immune checkpoints inhibitors</i> ; puntos de control inmunitarios	TSH	tirotropina, hormona estimulante de la tiroides
IMRT	radioterapia de intensidad modulada	TSHrh	TSH recombinante humana, tirotropina alfa
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	TT	tiroidectomía total
IR	insulinorresistencia	UICC	siglas del inglés <i>Union for International Cancer Control</i> ; Unión Internacional Contra el Cáncer
IT	inmunoterapia	US	ultrasonido
ITK	inhibidores de tirosina-cinasa	VEGF	factor de crecimiento de endotelio vascular
LATS	Sociedad Latinoamericana de Tiroides	VFCTP	variante folicular del cáncer de tiroides papilar
LR	siglas del inglés <i>likelihood ratio</i> ; razón de verosimilitud	VMAT	radioterapia de intensidad modulada en arcos
mCi	milicurio	VPN	valor predictivo negativo
MCTP	microcarcinoma de tiroides papilar	VPP	valor predictivo positivo
MS-KCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center		
NCCN	siglas del inglés <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Red Nacional Integral del Cáncer		



# Contenido

Presentación del Comité editor .....	13	
Prólogo .....	15	
<i>Dr. Juan Vargas-Díaz</i>		
P1 ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de nódulo tiroideo y de cáncer de tiroides .....	21	
<i>Dra. Flor Cabrera-Guevara</i>		
P2 ¿Cuál es la evaluación que debe realizarse al tener un nódulo tiroideo y qué exámenes de laboratorio son recomendados? .....	27	
<i>Dr. Dante Gamarra-González</i>		
P3 ¿Qué imágenes? Clasificación ecográfica .....	31	
<i>Dr. Hubertino Díaz-Lazo</i>		
Decisiones del endocrinólogo según las imágenes y la clasificación ecográfica .....		44
<i>Dra. Miluska Huachín-Soto</i>		
P4 ¿Qué hacer en las zonas grises del diagnóstico citológico (Bethesda III, IV, V)? .....	49	
<i>Dra. Miluska Huachín-Soto</i>		
P5 ¿Cuándo y cómo realizar una BAAF a un nódulo tiroideo? .....	53	
<i>Dra. Grisnery Maquera-Torres, Dra. Himelda Chávez-Torres</i>		
P6 ¿Es útil el dosaje de tiroglobulina en el lavado de aguja en la BAAF de tiroides y ganglios linfáticos? .....	55	
<i>Dra. Himelda Chávez-Torres, Dra. Grisnery Maquera-Torres</i>		
P7 ¿Es importante usar algún sistema estandarizado en el reporte de la biopsia de tiroides para el manejo del nódulo tiroideo? .....	57	
<i>Dra. Himelda Chávez-Torres</i>		
P8 ¿Es imprescindible contar con una muestra adecuada en una BAAF? .....	65	
<i>Dra. Grisnery Maquera-Torres</i>		
P9 ¿Cuándo se deben evaluar las cuerdas vocales antes de la cirugía tiroidea? .....	67	
<i>Dr. Giancarlo Risco-Cabrejos</i>		
P10 ¿Cuándo deben considerarse imágenes complementarias y cuáles? .....	69	
<i>Dr. Pavel Pino-Godoy</i>		

P11	¿El uso de pruebas moleculares podría aumentar la precisión diagnóstica en la clasificación del nódulo tiroideo? .....	73
	<i>Dra. Himelda Chávez-Torres, Dra. Grisnery Maquera-Torres</i>	
P12	¿Cuándo se puede utilizar la vigilancia activa en el cáncer de tiroides? .....	75
	<i>Dra. Laura Luna-Victorio</i>	
P13	¿Cuándo está indicada la hemitiroidectomía? .....	79
	<i>Dr. Víctor Tejada-Pérez</i>	
P14	¿Cuándo está indicada la tiroidectomía total? .....	85
	<i>Dr. Javier Cruz-Colca</i>	
P15	¿Qué hacer frente a un diagnóstico retrospectivo inicial de cáncer de tiroides diferenciado .....	87
	<i>Dr. Javier Cruz-Colca</i>	
P16	¿Cuál es el tratamiento de las persistencias o recurrencias locorregionales? .....	89
	<i>Dr. Giancarlo Risco-Cabrejos</i>	
P17	¿Cuándo se indica completar la tiroidectomía? .....	91
	<i>Dr. José Gutiérrez-Lazarte</i>	
P18	¿Cuándo está indicada la disección ganglionar del cuello profiláctica o terapéutica? .....	93
	<i>Dr. Pavel Pino-Godoy</i>	
P19	¿Cuál es la conducta quirúrgica en un cáncer de tiroides diferenciado con extensión extratiroidea? .....	97
	<i>Dr. Pavel Pino-Godoy</i>	
P20	¿Cuál es la importancia del procesamiento de la muestra y del informe anatomopatológico? .....	101
	<i>Dr. José Somocurcio-Peralta</i>	
P21	¿Cuándo se considera irreseccable un cáncer de tiroides? .....	107
	<i>Dra. Susana Rubina-De la Torre</i>	
P22	¿Cómo se clasifica el cáncer de tiroides según el riesgo de mortalidad? .....	111
	<i>Dra. Liliana Torres-Samamé</i>	
P23	¿Cómo se define el riesgo de recurrencia? .....	113
	<i>Dra. Liliana Torres-Samamé</i>	
P24	¿Qué pacientes deben ser ablacionados con radioyodo y con qué dosis? .....	119
	<i>Dra. Patricia Saavedra-Sobrados</i>	
P25	¿Cuáles son los objetivos y la preparación del paciente en la terapia con <sup>131</sup> I: ablativo, adyuvante o terapéutico? .....	121
	<i>Dra. Patricia Saavedra-Sobrados</i>	

P26	¿Cuándo está indicada la TSH recombinante humana (TSHrh) y cuál es el procedimiento para su administración? .....	125
	<i>Dra. Patricia Saavedra-Sobrados</i>	
P27	¿Cuándo debe realizarse solo rastreo corporal total diagnóstico con <sup>131</sup> I? .....	127
	<i>Dr. Antonio Delgado-Huaco</i>	
P28	¿Cuándo está indicado el rastreo corporal total postablativo? .....	131
	<i>Dr. Antonio Delgado-Huaco</i>	
P29	¿Cuáles son los niveles óptimos de TSH en pacientes postoperados, según el riesgo de recurrencia? .....	133
	<i>Dr. Carlos Zea-Núñez</i>	
P30	¿Es importante el tiempo de duplicación de tiroglobulina en el seguimiento del cáncer de tiroides? .....	135
	<i>Dra. Susana Tara-Britto</i>	
P31	¿Cómo debe hacerse la evaluación de la respuesta inicial al tratamiento según el riesgo de recurrencia? .....	139
	<i>Dra. Erika Oporto-Yucra</i>	
P32	¿Cómo debe hacerse el seguimiento a largo plazo en relación a la respuesta inicial? .....	143
	<i>Dra. Gabriela Escudero-Torres</i>	
P33	¿Qué imágenes están indicadas en la enfermedad estructural? .....	149
	<i>Dr. Pedro Tapia-Puente</i>	
P34	¿Cuál es el tratamiento del paciente con enfermedad metastásica pulmonar? .....	159
	<i>Dra. Patricia Saavedra-Sobrados, Dr. Danfer Huapaya-García</i>	
P35	¿En qué casos está indicado el uso del PET/CT-FDG? .....	161
	<i>Dr. Leónidas Céspedes-Paullo</i>	
P36	¿Cuándo está indicada la radioterapia externa en el cáncer de tiroides? .....	167
	<i>Dr. Volker Chicata-Sutmöller</i>	
P37	¿Cuándo se determina que un paciente es refractario a radioyodo? .....	175
	<i>Dra. Patricia Saavedra-Sobrados, Dr. Danfer Huapaya-García</i>	
P38	¿Cuándo debe ser considerado el uso de inhibidores de la tirosina-cinasa? .....	179
	<i>Dra. Mivael Olivera- Hurtado-de Mendoza</i>	
P39	¿Qué importancia tiene el cáncer de tiroides papilar o folicular no medular familiar? .....	183
	<i>Dr. Manuel Frías-Rojas</i>	



## Presentación del Comité editor

*El cáncer de tiroides bien diferenciado es una patología que se ha incrementado sostenidamente en las últimas décadas en todo el mundo, en parte por la innovación y mejora de pruebas diagnósticas tempranas, como la ecografía de última generación con elastografía y las biopsias con aguja fina con guía ecográfica que permiten hacer diagnósticos en lesiones muy pequeñas y con el apoyo valioso de los paneles moleculares en la citología, se puede también establecer el pronóstico de la enfermedad con resultados en tiempo real.*

*Por otro lado, cada vez hay más conocimiento y cuidado por los factores de riesgo mejor identificados en las últimas décadas que han hecho que en muchas partes del mundo se considere incorporar programas de prevención en zonas expuestas a los accidentes radionucleares, humos volcánicos y las áreas que aún son deficientes en yodo.*

*Sin embargo, los estudios por riesgo genético son los que han cobrado mayor importancia en los últimos años, ya que pueden establecer agresividad y nos llevan a tomar conductas terapéuticas diferenciadas en las diferentes etapas de la vida. Igualmente, el mejor conocimiento de las vías moleculares ha permitido el avance de las moléculas diana para el tratamiento del cáncer refractario a las conductas terapéuticas más conocidas.*

*Cuando hay algún familiar afectado como en el cáncer de tiroides familiar no medular usando la genómica podemos clasificar el riesgo familiar por los codones afectados, los protooncogenes y vías moleculares activadas o inhibidas. Ciertamente es que no solo es la genética el factor determinístico, también en gran parte es la epigenética quien colabora o no con el fenotipo tumoral.*

*Estos avances han permitido también disminuir las conductas innecesariamente agresivas como biopsias recurrentes y se ha normado mejor la evaluación de los nódulos tiroideos inclusive para las zonas llamadas grises.*

*La biología de la célula folicular puede ser modificada por los diferentes factores de riesgo, produciendo alteraciones de protooncogenes, así una tiroides normal puede pasar a ser nodular y luego progresar y las moléculas de las células afectadas dan lugar a que exista una progresión de adenoma a carcinoma y luego a formas con menos diferenciación; característica clásica y cada vez mejor conocida del tirocito. Por esta razón, existe aproximadamente un 10 % de pacientes con características de mayor agresividad que con el tiempo pierden la sensibilidad al yodo radioactivo y requerirán nuevas terapias, como cánceres refractarios o resistentes a radioyodo, los nuevos medicamentos dirigidos sobre un blanco molecular específico (target) o más blancos moleculares específicos (multitarget). Como comentamos previamente, el pronóstico puede establecerse hoy desde que vemos a un paciente con nódulo tiroideo mediante los paneles moleculares y se puede alertar de los fenotipos más agresivos, así puede ser mejor implementada la terapia y los sistemas de seguimiento según la clasificación dinámica permanente.*

*La clasificación por riesgos de mortalidad y recurrencia y la clasificación dinámica desde el momento de la sospecha de cáncer en un nódulo de tiroides han dado una nueva expectativa también para los pacientes, porque podemos predecir la respuesta a tratamientos y la posibilidad de presentar recurrencias.*

*El avance en los estudios en marcadores citológicos y de las técnicas de anatomía patológica que determinan subtipos con mayor o menor agresividad, abrieron un importante hito en las decisiones según las conductas de los diferentes tipos celulares, la imposibilidad de usar imágenes por falta de expresión del simporite sodio/yodo (NIS) y la expresión adecuada o no de los marcadores tumorales clásicos (tiroglobulina) y la necesidad de usar los marcadores subrogados (anticuerpos antitiroglobulina).*

*Las terapias quirúrgicas que variaron en relación a su magnitud y nuevas técnicas más estéticas y seguras también trajeron como consecuencia cambios en la evaluación de los marcadores tumorales clásicos, dando lugar a las tendencias en tiroglobulina y el tiempo de duplicación de la misma.*

*También los tratamientos con yodo radioactivo que han dado lugar a una mayor sobrevida del paciente y con ello a que estemos asistiendo a una sobrevida mayor, ahora son principalmente usados para evitar las recurrencias y disminuir el riesgo de mortalidad en pacientes con riesgo intermedio y alto, sin embargo, siguen siendo la terapia de elección para las metástasis bien diferenciadas y sensibles a radioyodo.*

*Por otro lado, también tenemos pacientes con cánceres más agresivos con conductas refractarias a terapias comunes que han demandado imágenes más precisas que evalúen el grado de dediferenciación y los tratamientos con las moléculas multitarget como los inhibidores de la tirosina-cinasa. El mejor conocimiento de la dediferenciación en el cáncer de tiroides nos lleva a reconocer al PET/CT-FDG como una prueba valiosa en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.*

*También podemos encontrar lesiones más pequeñas que aparentemente no se consideran un riesgo inminente de progresión, los microcarcinomas que, en la última década han sido tema de controversia, por eso, varias escuelas de tiroidólogos están empleando la vigilancia activa con interesantes respuestas.*

*El entendimiento que esta patología debe atenderse multidisciplinariamente para asegurar el éxito con el paciente, nos ha llevado a conformar un Grupo Nacional de Manejo de Nódulo y Cáncer de tiroides para realizar el Consenso Peruano de Nódulo Tiroideo y Cáncer de Tiroides, que ha convocado a médicos especialistas de las diferentes regiones del país y de las diferentes Instituciones prestadoras de salud.*

*Es nuestra intención que este documento sirva de guía, que permita al médico de cualquier lugar del país, especialista o no, tener una orientación para dar la mejor atención de sus pacientes con nódulo tiroideo y cáncer de tiroides.*

*Hemos conformado un grupo de 28 especialistas entre endocrinólogos, cirujanos de cabeza y cuello, médicos nucleares, imagenólogos, anatómopatólogos, citólogos, radioterapeutas, oncólogos médicos y médicos internistas del Ministerio de Salud, Institutos especializados, EsSalud, Fuerzas armadas y Entidades privadas que, en reuniones conjuntas, revisando la literatura internacional y la propia experiencia, pudimos crear este documento que será plasmado en el libro que les presentamos.*

*La metodología empleada fue hacer 39 preguntas y desarrollar las mismas multidisciplinariamente, durante presentaciones semanales y revisión por los diferentes especialistas para cada pregunta planteada.*

*Les presentamos en este libro el trabajo académico y la experiencia de expertos en nódulo tiroideo y cáncer de tiroides, que esperamos sirva para mejorar la atención de nuestros pacientes con nódulo tiroideo y cáncer de tiroides.*

## Prólogo

*A fines de la década de 1970, cuando revisábamos la literatura y recibíamos de nuestros maestros las primeras enseñanzas sobre la patología de la glándula tiroidea y particularmente del cáncer de tiroides (CT), se describían dos presentaciones perfectamente definidas: el cáncer de tiroides diferenciado –CTD– (90 %) y el cáncer de tiroides indiferenciado –CTI– (10 %). El CTD comprendía dos tipos, el papilar (60 %) y el folicular (30 %). A veces se incluía un tercer tipo mixto, folicular-papilar. Todos de larga evolución, asintomáticos y, generalmente, de buen pronóstico.*

*Los CTI, de rara presentación, eran tumores de corta evolución, sintomáticos, infiltrativos y metastásicos, de mal pronóstico como lo es en la actualidad. Los pacientes fallecían antes del año de hecho el diagnóstico, cuando eran afectados por cáncer anaplásico. Recién por esa época se conocían los primeros estudios sobre el cáncer medular que tenía otro origen, en las células parafoliculares productores de tirocalcitonina.*

*La historia natural de presentación de los diferentes tipos de CT no ha cambiado mucho, salvo el cáncer folicular que ha disminuido drásticamente a menos del 10 %, debido a la yodinización de la sal, agua y al uso de ampollas oleosas de yodo en zonas bociógenas de la Sierra. Disminuye el bocio y, como consecuencia, el CTF, lo que aumenta en forma relativa el CTP a más del 80 %.*

*En la actualidad, el conocimiento del CT ha cambiado mucho, al realizar el diagnóstico en forma oportuna y el tratamiento adecuado, el pronóstico de vida ha mejorado en forma significativa. La presentación a través del tiempo del CTD siempre ha sido como un “nódulo”, es decir una lesión diferente y diferenciada del resto del parénquima tiroideo. Los nódulos antes se diagnosticaban grandes de 4 cm o más. En la actualidad son diagnosticados más pequeños, de menos de 1 cm. Los CTI siempre se han presentado como tumores que infiltran regiones adyacentes a la glándula, músculos pretiroideos, tráquea, esófago, vena yugular interna, arteria carótida y compromiso ganglionar, muchas veces irresecables que ameritan otro tipo de tratamientos.*

*Este cambio tan radical y beneficioso para el paciente, para la institución, para el país y para los médicos tratantes, se explica porque surgen dos procedimientos que facilitaron y revolucionaron el enfoque clínico y quirúrgico y la aplicación de radioyodo en el tratamiento del CT, la ecografía y la biopsia aspirativa de tiroides.*



Los primeros equipos de ecografía exigían pericia e imaginación al radiólogo ecografista por las imágenes poco definidas que mostraban, caracterizaban solo al nódulo tiroideo como sólido y/o quístico. Con el avance tecnológico, las imágenes de los actuales ecógrafos mejoraron y su interpretación da mejor información de la morfología general: presencia del órgano, posición, tamaño, forma, contornos, bordes y, específicamente, ecogenicidad, ecoestructura de la glándula y de los nódulos cuando estos están presentes. Avances como el Doppler y la elastografía detectan la vascularización del tejido normal y patológico y, por otro lado, la elasticidad y la dureza del nódulo, respectivamente. Toda esta información acopiada por el especialista es clasificada en el TI-RADS, que nos acerca o aleja a la posibilidad de cáncer y someter al paciente, de acuerdo al resultado, a un procedimiento de diagnóstico posterior. La ecografía o ultrasonido es un procedimiento inocuo, que no necesita preparación, se puede repetir muchas veces en el preoperatorio y el postoperatorio, detecta nódulos muy pequeños de hasta 3 mm, y es imprescindible y de primera elección en la evaluación tiroidea y de ganglios cervicales.

La biopsia aspirativa de tiroides, el otro procedimiento que marcó el progreso de la patología tiroidea, tiene como antecedente el fracaso en el MSK de Nueva York, con Hayes Martin y colaboradores, pionero de cirugía de cabeza y cuello en el mundo. A finales de la década de 1930, realizaron las primeras biopsias punción de tiroides con aguja N.º 18, y en uno de los pacientes con sospecha de CT, presenta extensión de la enfermedad hacia la piel por el orificio de la punción, recomendando la no utilización como método de diagnóstico. Entre las décadas de 1950 y 1960 se perfeccionó la técnica y se comenzó a utilizar agujas más finas N.º 24, 25, principalmente en Suecia, en el Hospital Karolinska, por los doctores Soderström y Zajicek, la técnica era conocida como punción aspirativa con aguja fina (PAAF). En la década de 1970, la técnica fue reintroducida en Estados Unidos y desde entonces se ha establecido dentro del protocolo diagnóstico de lesiones de tiroides, por el estudio microscópico de las anomalías morfológicas de las células, técnica sin complicaciones y sin extensión de la enfermedad, y se dio inicio a su utilización en todo el mundo, de este segundo avance importantísimo en el diagnóstico no solo del CT, sino en las punciones de otros órganos como mamas, ganglios linfáticos y glándulas salivales, entre otras.

La PAAF o BAAF se hacían en lesiones visibles y grandes, había dificultad en punzar los nódulos pequeños detectadas con el ultrasonido que pasaban desapercibidos en el examen clínico, es aquí que la BAAF con guía ecográfica es, en la actualidad, uno de los complementos ampliamente utilizadas y reconocidos como un método de carácter orientador y diagnóstico en diversos órganos y tejidos de todo tamaño, en la actualidad se acepta que en manos de citopatólogos bien entrenados supera la eficacia diagnóstica de otros métodos de exploración, y reducen el número de resultados dudosos, para evitar cirugías innecesarias, reoperaciones y posibles complicaciones. En la actualidad, la BAAF con guía ecográfica ha ampliado sus indicaciones a lesiones recurrentes paratraqueales, ganglios linfáticos sospechosos con diseminación extratiroidea y presentación clínica con disfonía. Además, se debe tener en cuenta que los estudios histopatológicos son definitorios en el diagnóstico con muy bajísimo 'promedio de falsos negativos y 'positivos.

*La citología en la evaluación prequirúrgica del nódulo tiroideo ha promovido un documento llamado Consenso Bethesda, octubre 2007, aceptado por la comunidad citológica internacional, la BAAF de tiroides es fiable y de mejor rendimiento para la selección de pacientes que requieren cirugía diagnóstica. En nuestra experiencia los pacientes con Bethesda III que representan menos del 5 % de malignidad son observados periódicamente, los casos de Bethesda IV y Bethesda V que representan del 30 % al 80 % de malignidad, respectivamente, son sometidos a lobectomía + biopsia de congelación intraoperatoria y se procederá a completar la tiroidectomía total o no de acuerdo al resultado, Bethesda VI, se realiza tiroidectomía total + exploración grupo VI.*

*El tratamiento quirúrgico del CTD también ha tenido a través del tiempo cambios desde la cirugía conservadora con lobectomía o hemitiroidectomía + istmectomía, cirugía radical tiroidectomía total, entre cirujanos de cabeza y cuello y también controversias con los endocrinólogos. Las razones eran atendibles por ambos lados, la cirugía conservadora evitaba la alta incidencia de complicaciones, compromiso de los nervios laríngeos recurrentes y como consecuencia disfonía y/o disnea por parálisis de cuerdas vocales que ameritaban en muchos casos traqueostomía y, por otro lado, afectación de las glándulas paratiroides por extirpación inadvertida o por ligadura de los vasos que irrigan estas glándulas muy pequeñas, que terminaban con pacientes con hipoparatiroidismo: calambres y tetania, por hipocalcemia. Los cirujanos que preconizaban tiroidectomía total y endocrinólogos que lo solicitaban era porque facilitaba la aplicación rutinaria de yodo radioactivo, el seguimiento y control lejano y, por lo tanto, mejoraban los resultados.*

*En la actualidad con el diagnóstico de nódulos cada vez más pequeños, la mejoría en las técnicas quirúrgicas, evaluación de los factores de riesgo, intervenciones quirúrgicas anatómicas, aplicación de yodo radioactivo solo en los casos necesarios, adecuada información patológica y con la rectoría de instituciones internacionales como la ATA, facilitan el enfoque del tratamiento del cáncer de tiroides con mínimos errores, dependiendo mucho de los especialistas de cada institución. Si bien debemos tener en cuenta las recomendaciones de entidades rectoras, estas no se pueden extrapolar en su totalidad a otras realidades como la nuestra, es por eso que me permito desarrollar lo siguiente.*

*De perogrullo, pero es importante mencionarlo, la tiroides es la glándula de secreción interna más grande, impar de color pardo rojizo, de consistencia firme, ubicada en la región central anterior e inferior del cuello, tiene forma de una mariposa con las alas abiertas con dos lóbulos unidos por el istmo, cada lóbulo mide en promedio 6 x 4 x 3 cm y pesa alrededor de 20 gramos, que varía según el peso corporal y la ingestión de yodo. Externamente cada lóbulo tiroideo está irrigado por las arterias tiroideas superior e inferior, el drenaje por las venas de igual nombre y por una red linfática de siete grupos periglandulares que rodean la glándula por delante y por detrás y tres o cuatro grupos laterales en cada lado del cuello. Los lóbulos tiroideos están comunicados entre sí a través del istmo, por arterias, venas y una red microlinfática perifoliculares, colectores foliculares y colectores regionales. Es fácil comprender y explicarnos porque los microcarcinomas muchas veces debutan con metástasis ganglionares, o porque hay*

siembras al istmo o al lóbulo contralateral en nódulos tumorales muy pequeñas, obviamente si el nódulo es grande y llega a 4 cm, ocupa el 80 % del lóbulo, altera significativamente la microcirculación linfática con alta posibilidad de siembras tumorales contralaterales. Además, reoperar un paciente para completar una tiroidectomía total trae como consecuencia mayor posibilidad de complicaciones del nervio laríngeo recurrente, de las glándulas paratiroides; el tejido a explorar es friable, sangrante, edematoso, fibrótico, por eso considero que hecho el diagnóstico por BAAF de CT, la operación mínima debe ser tiroidectomía total, salvo escasísimos casos sin factores de riesgo y en nódulos tumorales muy pequeños, se puede optar por técnicas conservadoras como la hemitiroidectomía.

Pero el progreso científico en medicina no se detiene y particularmente en cáncer de tiroides, además de los informes patológicos morfológicos convencionales y marcadores tumorales, inmunohistoquímica y pruebas moleculares no muy desarrollado en nuestro país, con el objetivo final de diagnósticos precisos, encontrar los subtipos histológicos más agresivos, monitorizar para detectar el riesgo mayor, evitar operaciones innecesarias y aplicar un tratamiento adecuado; con el objetivo primordial de seguir mejorando el pronóstico de supervivencia y calidad de vida de las personas afectadas por esta neoplasia. La identificación en un futuro no muy lejano del riesgo genético para contraer cáncer en cabeza y cuello y de otras regiones, permitirá la detección precoz y la selección de tipos de tratamiento basados en el perfil genético del tumor y el desarrollo de combinaciones terapéuticas más efectivas y menos tóxicas.

Como se ha podido inferir de lo mencionado, el manejo del Cáncer de tiroides es un manejo multidisciplinario, desde el primer momento en que el paciente acude a consulta, es evaluado clínicamente: interrogatorio y examen físico, se solicitan exámenes auxiliares de laboratorio e imágenes, se diagnostica, es intervenido quirúrgicamente, recibe tratamientos complementarios con radioyodo, radioterapia externa, quimioterapia, para finalmente hacer el seguimiento con la administración de hormona tiroidea; en todo este largo recorrido intervienen varios especialistas internistas, endocrinólogos, radiólogos, radiólogos ecografistas, citólogos, anatomopatólogos, cirujanos de cabeza y cuello, médicos de medicina nuclear, radioterapeutas, oncólogos médicos, etc.. Todos con el objetivo común de curar al paciente. Los editores de este libro han seguido el mismo recorrido de los pacientes, de manera ordenada hasta alcanzar la meta propuesta, para lo cual conformaron un “Grupo Nacional de Manejo de Nódulo y Cáncer de tiroides” culminando en el “Consenso Peruano de Nódulo Tiroideo y Cáncer de Tiroides”, convocando a médicos especialistas de las diferentes regiones del país y de las diferentes Instituciones prestadoras de salud, públicas y privadas. Es la intención que este Libro, como lo dicen los editores, que sirva de guía, que permita al médico de cualquier lugar del país, especialista o no, tener una orientación para dar la mejor atención de sus pacientes con nódulo tiroideo y cáncer de tiroides. La metodología de la elaboración de este documento fue hacer 39 preguntas y desarrollar las mismas multidisciplinariamente, durante presentaciones semanales y revisión por los diferentes especialistas para cada pregunta planteada.

*CONSENSO*

*PREGUNTAS*

*1-39*



## ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de nódulo tiroideo y de cáncer de tiroides?

**Dra. Flor Cabrera-Guevara**

La incidencia de cáncer de tiroides (CT) se ha incrementado desde la década de 1980. Tal incremento puede reflejar un verdadero aumento en la ocurrencia del CT o un incremento en su detección. Algunos investigadores han atribuido el incremento en gran parte al aumento de diagnóstico de los tumores pequeños. En relación a esto han surgido dos corrientes, la que apoya el hecho que la incidencia realmente se ha incrementado y la que postula que el aumento de la incidencia se debe al uso del ultrasonido con equipos más sensibles que detectan nódulos tiroideos (NT) cada vez más pequeños.

El estudio de Amy y col.<sup>1</sup> se realizó con la finalidad de explorar los patrones de incidencia, según tamaño del tumor, edad, raza y sexo, para determinar si el incremento de la incidencia ocurría primariamente en tumores pequeños. El hallazgo principal fue que el mayor incremento ocurrió en los tumores detectados solo con imágenes. Sin embargo, se observó aumento en la incidencia de todos los CT, incluidos los mayores de 4 cm y con metástasis a distancia, también se observaron tendencias de incremento similares en individuos blancos y negros. Cuando se evaluó la incidencia ajustada a la edad, esta era tres veces mayor en mujeres que en hombres, pero el aumento de la incidencia fue observado en ambos sexos. Estos hallazgos sugieren que hay otros factores ambientales, dietéticos y genéticos que deben ser estudiados.

### **Insulinorresistencia**

El impacto de la insulinorresistencia (IR) sobre la glándula tiroides ha sido estudiada por varios grupos de investigación encontrándose que los pacientes con IR tienen volúmenes tiroideos mayores y prevalencia más alta de NT.<sup>2,3</sup>

Rezzonico y col.<sup>2</sup> muestran datos que demuestran que los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) también tienen mayor frecuencia de IR. El estudio mostró una mayor prevalencia de IR en el grupo de CTD comparado con el grupo control ( $p < 0,001$ ) y también mayor prevalencia de IR en pacientes con CTD que tenían sobrepeso y obesidad comparado con el grupo control ( $p < 0,001$ ). Los investigadores de este estudio y muchos otros investigadores proponen que los genes candidatos asociados a la aparición de CT podrían activar la vía MAPK induciendo la desdiferenciación y proliferación de las células foliculares tiroideas.

## Exposición a radiación

La exposición a la radiación ionizante es un factor de riesgo bien documentado para el cáncer. La tiroides puede ser irradiada más que otros tejidos debido a su posición en el cuerpo y a su capacidad de concentrar yodo. Debido a que un tercio de todas las TC son llevados a cabo en la región de cabeza y cuello, la tiroides está particularmente expuesta a la radiación. Más aún, el uso de medios de contraste yodados aumenta más del 35 % la radiación absorbida por la tiroides.<sup>4</sup>

La tiroides es muy radiosensible a edades tempranas. Los niños expuestos a radiación frecuentemente desarrollan cáncer de tiroides papilar (CTP) como se demostró con el pico de CTD observado después del accidente de Chernobyl cuando se liberó aproximadamente  $1,7 \times 10^{18}$  Bq de  $^{131}\text{I}$  a la atmósfera. En aquella ocasión, la tiroides recibió una dosis de 500 a 1 000 veces más alta que el resto del cuerpo y se reportaron aproximadamente 4 000 casos de CT.<sup>5</sup> Otra fuente de irradiación de la tiroides son las gammagrafías con  $^{131}\text{I}$  que se usaban hasta hace unas décadas y actualmente han sido sustituidas con tecnecio 99 ( $^{99}\text{Tc}$ ), pero el uso terapéutico de  $^{131}\text{I}$  para hipertiroidismo continúa y se ha incrementado, con lo que se observa un pequeño incremento de CT en estos pacientes.<sup>6</sup>

## Niveles de tirotropina (TSH) e ingesta de yodo

En experimentos en animales está demostrado que el incremento de la tirotropina (TSH) causado por deficiencia de yodo está asociado a un claro incremento de CT, pero este efecto no se ha demostrado en humanos residentes en áreas deficientes en yodo.

La influencia de la ingesta de yodo se nota en la distribución histológica del CTD, más que en la incidencia global de CT, con más cánceres de tiroides foliculares (CTF) y menos papilares en las áreas deficientes en yodo.<sup>7</sup> Cuando en una población se introduce la profilaxis con yodo, la TSH sérica promedio disminuye y la relación CTP/CTF aumenta, como lo demostró el estudio de Dijkstra y col.<sup>8</sup> en su estudio, cuyo objetivo fue evaluar los cambios en las tendencias de los tipos de CT, realizado en Dublín, durante 30 años. El estudio postuló que el incremento relativo en el CTP podía deberse a un incremento en la ingesta de yodo, comprobada por aumento de la excreción de yodo urinario de 70 lg/L, en 1988, a 120 lg/L, en 1997. El estudio demostró una relación positiva entre la ingesta de yodo y el CTP, mientras que no se demostró una asociación entre dicha ingesta y la incidencia global de CT.

El cambio en la influencia del yodo en la asociación con el tipo histológico papilar se debería a la mutación del gen *BRAF*, una alteración molecular típica en el CTP.

## Niveles de TSH y tiroiditis autoinmune

El rol de la TSH en la inducción del desarrollo de CT en seres humanos es controversial, a diferencia de lo que ocurre en roedores, en los cuales sí está documentado. Sin embargo, el rol de la TSH en la progresión del CTD sí se evidencia en la tasa de disminución de recurrencia y mejoramiento del tiempo de sobrevida en los pacientes tratados con supresión de TSH.<sup>9,10</sup>



El estudio de Fiore y col.<sup>11</sup> indica que el riesgo de tener CT y llegar a un estadio avanzado de CT está aumentado en pacientes con TSH elevada. Esta correlación fue confirmada en una serie de más de 10 000 pacientes con NT a los que se les realizó BAAF (biopsia aspirativa con aguja fina) de tiroides y se encontró que el riesgo de malignidad fue mayor en pacientes con TSH más elevada y, contrariamente, el riesgo disminuyó en pacientes hipertiroideos con nódulos autónomos y niveles bajos de TSH. Estos datos sugieren que los niveles de TSH, independientemente del mecanismo subyacente, tienen una correlación positiva con el riesgo de CT.

La frecuencia de tiroiditis autoinmune de Hashimoto, que es la causa más frecuente de hipotiroidismo, se ha incrementado en las últimas décadas y este aumento podría estar influenciando en el riesgo de CT,<sup>12</sup> no solo por el aumento en los niveles de TSH, sino por el propio proceso autoinmune a través de la producción de citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo.<sup>13</sup> Sin embargo, es importante destacar que la frecuencia de CTP en pacientes con tiroiditis, está relacionada con los niveles séricos de TSH y no con la presencia de anticuerpos antitiroides, y se ha observado que cuando estos pacientes son tratados con levotiroxina, el riesgo de CTP no aumenta como se demostró en el estudio de Fiore y col.,<sup>14</sup> cuyo objetivo fue investigar el efecto de levotiroxina sobre la frecuencia de CTP diagnosticados por citología en una gran serie de pacientes (más de 20 000 pacientes no tratados vs. más de 7 000 tratados). Los resultados demostraron una relación directa entre los niveles de TSH y el riesgo de CTP y mostraron que el tratamiento con levotiroxina, reduciendo el nivel de TSH, disminuyó también el riesgo de CTP en pacientes con nódulos, independientemente de la edad o tipo de nodularidad.

### **Dieta, estilo de vida y contaminantes ambientales**

Los estudios sobre la influencia de la dieta como factor de riesgo de CT son controversiales. Se ha sugerido que los alimentos que interfieren en la organificación del yodo y síntesis de hormonas tiroideas podrían aumentar el riesgo de CT, pero esto no ha sido demostrado.<sup>15</sup> En las últimas décadas, la población ha sido más expuesta a contaminantes ambientales como asbestos, bencenos, formaldehído, pesticidas y otros; pero no se ha encontrado correlación entre estos contaminantes y el CTD en seres humanos

### **Cáncer de tiroides y cáncer de mama**

Los estudios que pretenden demostrar una relación causal entre cáncer de mama y CT no lo han logrado. En la revisión de Peter, presentada en 2016, el autor concluye que hay una relación significativa entre trastornos tiroideos y cáncer de mama, pero los mecanismos subyacentes aún no son claros. El estudio de cohortes presentado en Endo 2015, por Kúo,<sup>17</sup> muestra una población muy amplia de más de 707 000 personas con cáncer de mama y más de 52 000 con CT; al hacer el cruce de cohortes encontró 1 526 pacientes que habían desarrollado CT después de cáncer de mama. El riesgo a 10 años para desarrollar CT fue más alto entre pacientes con cáncer de mama comparado con la población general, cuando se estratificó por edad (16 % vs. 0,33 % a la edad de 40 años y 12 % vs. 0,35 % a la edad de 50 años); el riesgo se redujo conforme las

pacientes aumentaban en edad. La radioterapia coadyuvante está asociada con el desarrollo de un segundo CT primario, pero no es por si misma un factor independiente para el desarrollo de CT concluyó la autora.

### Factores de riesgo no modificables

La mayoría de los factores de riesgo para CT conocidos son no modificables, como edad, sexo, raza o etnicidad y la historia familiar de CT. Las mujeres tienen aproximadamente una incidencia 3 a 4 veces más alta que los hombres, esta relación se observa en diferentes medios y ha permanecido constante a través del tiempo.<sup>18</sup>

De 1992 a 2009 se identificaron 59 611 casos de CT en EE. UU. La incidencia global de CT fue de 8,7 por 100 000 personas por año, con una tasa de 12,7 por 100 000 mujeres por año y 4,5 por 100 000 hombres por año. El CTP tuvo la incidencia más alta con una tasa de 7,3 por 100 000 personas por año. La edad promedio de diagnóstico es menor para CTD que para la mayoría de otros cánceres, con una edad promedio para el diagnóstico de 49 años para mujeres y 54 años para hombres en EE. UU. La más alta incidencia de CT en EE. UU. es para blancos no hispanicos, seguidos de asiáticos procedentes de las Islas del Pacífico y de negros hispanicos y no hispanicos.<sup>19</sup> Estos datos provienen de los datos de investigación, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional de Cáncer de EE. UU. NCI-SEER.

### Historia familiar de cáncer de tiroides

Alrededor del 75 % de los cánceres de tiroides medular (CTM) son de tipo esporádico y unilateral, mientras que los CTM multifocales bilaterales se asocian a condiciones genéticas que dependiendo de la presentación o no de otras manifestaciones extratiroides suelen clasificarse como neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM-2) o CT medular familiar (CTMF). El CTM hereditario se presenta con una prevalencia de 2,5 por 100 000 (uno en 30 000) en la población general.<sup>20</sup> Las mutaciones características de CTMF se presentan principalmente en los exones 10 (codones 618 y 620) y 11 (codones 630, 631 y 634) del gen *RET*.

Respecto al cáncer de tiroides no medular familiar (CTNMF) la definición aceptada es la ocurrencia de la enfermedad en dos o más familiares de primer grado del paciente afectado, sin embargo, se ha generado controversia porque dos familiares podrían tratarse de un caso fortuito y se ha postulado que una definición más aceptable sería tres o más familiares.

La presencia de una base genética para el CTNMF es controversial. Para las formas familiares se han reportado al menos tres presentaciones clínicas distintas, una forma sindrómica familiar particularmente rara, en la cual el CT está asociado con síndrome de Gardner, síndrome de Cowden, síndrome de Werner y con complejo de Carney, en los cuales se ha identificado a un gen responsable;<sup>22</sup> un segundo fenotipo, muy raro, en el cual el CT está asociado a un tipo histológico muy particular con locus de susceptibilidad muy bien definida y la forma más frecuente, en la cual el CTP familiar es la única manifestación en ausencia de genes candidatos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005, *Cancer*. 2009;115:3801-7.
2. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia DF, Niepomniszcz H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):375-80.
3. Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Med Hypotheses*. 2010;74:35-6.
4. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:2-10.
5. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene*. 2008;27(S2):S9-S18.
6. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of Hypertthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med*. 1998;338:712-8.
7. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid*. 2001;11:483-6.
8. Dijkstra B, Prichard RS, Lee A, Kelly LM, Smyth PPA, Crotty T, et al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci*. 2007;176:87-90.
9. Mazzaferri EL. Papillary and follicular thyroid cancer: selective therapy, *Ann Rev Med*. 1981;32:73-91.
10. Busnardo B, Vangelista R, Girelli ME, Bui F, Lazzi C. TSH levels and TSH response to TRH as a guide to the replacement treatment of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:901-6.
11. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: Thyroid autonomy may play a protective role, *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:1251-60.
12. Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*. 2008;150:49-52.
13. Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity, *Cell Biochem Biophys*. 2009;55:55-79.
14. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. L-thyroxine treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients, *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:231-9.
15. Peterson E, De P, Nuttall R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLOS One*. 2012;7:1-10.
16. Smyth PPA. The thyroid and breast cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23:389-93.
17. Kúo JH. Thyroid cancer risks greater in survivors of breast cancer. Poster Board THR-049 presented at the Endocrine Society Annual Meeting, March 5-8 2015. San Diego.
18. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):646-653.
19. Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Chiu BC-H, Angelos P, Grogan RH. The acceleration in papillary thyroid cancer incidence rates is similar among racial and ethnic groups in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2746-53.
20. Barletta-Carrillo C, Poterico JA, Barrionuevo-Cornejo C, Casavilca S, Pinedo-Cárdenas A, Quispe-Santibañez I, et al. Cáncer medular de tiroides familiar: reporte de un caso y revisión de la Literatura, *Rev Fac Ciencias Médicas*. 2018;75:303-09.
21. Mai PL, Garceau AO, Graubard BI, Dunn M, McNeel TS, Gonsalves L, et al. Confirmation of Family cancer history reported in a population-based survey. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:788-97.
22. Syngal S, Brand RE, Church FJM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110: 223-62.



## ¿Cuál es la evaluación que se debe realizar al tener un nódulo tiroideo y qué exámenes de laboratorio son recomendados?

**Dr. Dante Gamarra-González**

La evaluación del nódulo tiroideo (NT), por lo general, se realiza en aquellos nódulos mayores de 1 cm. Sin embargo, los NT menores de 1 cm no palpables deben ser evaluados si existiera clínica sospechosa o factores de riesgo presentes en el portador de ese hallazgo.<sup>1</sup>

### Factores de riesgo que deben ser determinados

#### ANTECEDENTES DE RADIACIÓN IONIZANTE

- Procedentes de accidentes en plantas nucleares (Chernobil, 1986; Fukushima, 2011). Estudios caso control en poblaciones expuestas después del accidente y sobre todo zonas con deficiencia de yodo mostraron mayor riesgo (RR 3,2; IC95% 1,9 a 5,5).<sup>2</sup>
- Procedentes de bombardeos nucleares (Hiroshima y Nagasaki, 1945) riesgo a desarrollar cáncer de tiroides (CT) de 15 a 19 años, incluso 40 años, después.<sup>3</sup>
- Radiación externa que incluya radiografías dentales y otras imágenes de cabeza y cuello. Estudios con revisiones sistémicas muestran un incremento en el riesgo para desarrollar CT.

#### HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER DE TIROIDES

- Se han estudiado diferentes series en las cuales familiares de pacientes con CT folicular (CTF) se sometieron a pruebas de despistaje al tener NT.
- Estudios caso control muestran una asociación 10 veces más de riesgo de CT, del 3 % al 9 %, en casos en familiares que tuvieron CT en sus primeras generaciones.
- Estudios poblacionales muestran un riesgo entre 3,21 y 6,24 en parientes de paciente con CT diferenciado (CTD). El riesgo hallado preferentemente eran hermanas con 11,9 veces más de riesgo.
- Los estudios encontraron variantes cromosómicas 9 q22.23 y 14 q 13.3 que se asociaron con el CTF familiar.
- Variantes como la del gen *HABP2* se han reportado en niños con CTNMF.
- La existencia de marcadores (gen *PTEN*) en el síndrome de Cowden.
- Se han descrito otros marcadores GEC (siglas del inglés *gene expression classifier*; genes que transcriben el nivel de expresión ARN, Thyro Seq nueva generación de secuencias que detecta ADN y ARN alterados).

### CONDICIONES ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE NT Y SOSPECHA DE NEOPLASIA DE TIROIDES

- En poblaciones con deficiencia de yodo, el 96 % de los pacientes con neoplasia la presentaban.
- De los pacientes con bocio nodular que resultaron en CT, el 33 % presentaban ecografías con NT.
- En series de pacientes con neoplasia de tiroides el 47 % tenían menos de 40 años y conforme aumenta la edad el 67 % de los pacientes que presentaban neoplasias de tiroides tenían más de 60 años.
- El tamaño del NT está en relación a mayor agresividad de la neoplasia tiroidea, más agresivos en NT mayores de 4 cm. Los NT menores de 1,5 cm son menos agresivos.
- El NT único tiene 20 % de riesgo de malignidad comparado con multinodulares que llega al 4,8 %.
- La presencia de adenopatías cervicales se relaciona con mayor riesgo de malignidad.

En la TABLA 2.1 se describen los factores que se asocian con el riesgo potencial de malignidad en el NT.

### Examen clínico

#### ASPECTOS A EXAMINAR EN EL NT

- Rapidez de crecimiento del nódulo.
- Textura y firmeza.
- Presión de estructuras cercanas.
- Fijación a estructuras adyacentes.
- Síntomas obstructivos.
- Disfagia.
- Disfonía.
- Parálisis de cuerdas vocales.

**TABLA 2.1.** FACTORES QUE SUGIEREN UN INCREMENTO DEL RIESGO POTENCIAL DE MALIGNIDAD EN UN NÓDULO TIROIDEO

- Historia de radiación en cabeza y cuello.
- Historia familiar de cánceres papilar, medular o neoplasia endocrina múltiple.
- Menores de 14 años y mayores de 70 años.
- Sexo masculino.
- Crecimiento del nódulo tiroideo (tamaño).
- Adenopatías cervicales.
- Persistencia de disfonía, disfagia y disnea.

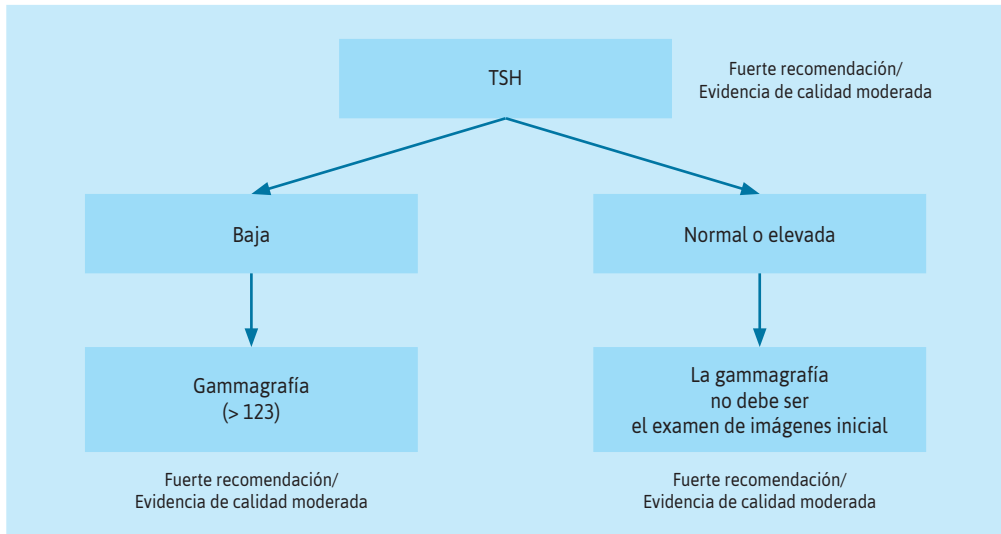


FIGURA 2.1. Algoritmo de la evaluación inicial de la tirotropina (TSH).

## ¿Qué determinaciones de laboratorio son útiles?

### MEDICIÓN DE LA TSH ULTRASENSIBLE Y FRACCIONES LIBRES DE LAS HORMONAS TIROIDAS

A la evaluación de las características del NT y determinación clínica de la función tiroidea por medio del examen clínico general de todos los sistemas.

Se debe definir mediante la medición de TSH ultrasensible (método de quimioluminiscencia) la función tiroidea relacionada con el nódulo tiroideo como paso inicial y más importante.

La determinación de los niveles libres de las hormonas tiroideas (T4 libre y T3 libre) y anticuerpos antitiroideos son el segundo paso, que depende del resultado de la determinación inicial de la TSH.

Cuando los valores de la TSH se encuentran muy cerca a los límites superiores o inferiores es indispensable definir si se trata de hipo o hipertiroidismos subclínicos o disfunciones secundarias. Para lo cual es importante en este punto interpretar y realizar un examen clínico más minucioso y definir los pasos a seguir.

La FIGURA 2.1 muestra el algoritmo que se debe seguir en la evaluación inicial de la tirotropina (TSH).

### MEDICIÓN DE LA TIROGLOBULINA

La medición rutinaria de la tiroglobulina dentro de la evaluación laboratorial de la presencia de NT no muestra mayor utilidad.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:R203-R211. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G,
2. Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:1075-1081.
3. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L; Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid.* 2004;14:1056-1060
4. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem.* 1996;42:140-145. [EL 4-review]
5. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodinedeficient area. *Thyroid.* 2005;15:279-285. [EL 2]
6. Völzke H, Schmidt Co, John U, et al. Reference levels for serum thyroid function tests of diagnostic and prognostic significance. *Horm Metab Res.* 2010;42:809-814.
7. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3-126. [EL 4-guidelines]
8. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function [Internet]. UpToDate: Cooper DS, Mulder JE, eds. 2015 [last updated 2014 Dec 19]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroidfunction>. Accessed on April 29, 2015. [EL 4-review]

## ¿Qué imágenes? Clasificación ecográfica

### Dr. Hubertino Díaz-Lazo

La ecografía es la principal modalidad de imagen para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea nodular, difusa o ambas.<sup>1</sup> Si el rendimiento diagnóstico ecográfico es limitado o cuando hay sospecha de enfermedad avanzada, para determinar la extensión hacia el mediastino o invasión tejidos blandos, es necesario complementar el estudio con tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y, para casos especiales, gammagrafía.<sup>1,2</sup>

La ecografía de tiroides determina características generales de la tiroides, que incluyen tamaño, ecogenicidad parenquimatosa, ecotextura, vascularidad parenquimatosa, presencia de enfermedad tiroidea difusa, bocio multinodular y la detección de nódulos tiroideos (NT).

Mediante la ecografía, se hace una valoración de acuerdo a las características ecográficas, para estratificar el riesgo de malignidad de un NT, para su manejo, seleccionar a los NT para biopsia, control de los NT antes y después de la biopsia. Actualmente, se dispone de varios sistemas de clasificación de riesgo, basado en los criterios ecográficos, bajo un sistema de datos e informes de imágenes tiroideas TI-RADS (siglas del inglés *Thyroid Imaging Reporting and data System*; Sistema de datos e informes de imágenes de tiroides).<sup>3</sup>

Para el examen de ecografía de la glándula tiroides, se deben considerar varios factores como la técnica de evaluación, el equipo, el rango de exploración y el conocimiento de los signos ecográficos de las patologías tiroideas. El equipo debe usar un transductor lineal de alta frecuencia de 2 a 14 MHz), el paciente debe estar en decúbito supino con hiperextensión del cuello y la evaluación debe incluir la glándula tiroides y el cuello.<sup>4</sup>

### Terminología y definiciones para caracterizar NT benignos y malignos

#### COMPOSICIÓN

La composición sólida de un NT es un predictor independiente de malignidad, con una sensibilidad (S) del 78,7 % al 95,1 %; especificidad (E) del 27,0 % al 53,8 %; valor predictivo positivo (VPP) del 12,9 % al 35,4 %.

Un NT esponjiforme se clasifica como un nódulo benigno, con menos del 1 % de malignidad.<sup>3,4</sup>

#### ECOGENICIDAD

Se compara la ecogenicidad del NT con la del parénquima tiroideo normal y la de los músculos del cuello.<sup>5</sup>

Los NT hiperecogénicos tienen mayor riesgo de malignidad, por lo que se considera predictor independiente de malignidad (S del 74,7 % al 94,0 %; E del 56,7 % al 74,2 %; VPP del 16,7 % al 52,7 %).<sup>3-5</sup>

### **ORIENTACIÓN**

La orientación de los NT en el plano transversal se clasifica como paralela (diámetro anteroposterior menor que el diámetro transversal) o no paralela (diámetro anteroposterior mayor que el diámetro transversal).

La orientación no paralela o la “forma más alta que ancha”, es un predictor independiente de malignidad (S del 15,2 % al 53,0 %; E del 88,2 % al 98,7 %; VPP del 47,3 % al 77,5 %).<sup>3,4</sup>

### **MARGEN**

Márgenes o bordes, los márgenes irregulares están asociados a mayor riesgo de malignidad, es un predictor independiente de malignidad (S del 29,0 % al 71,4 %; E del 87,1 % al 98,6 %; VPP del 32,1 % al 86,7 %).<sup>3,4</sup>

### **FOCOS ECOGÉNICOS (CALCIFICACIONES)**

Las microcalcificaciones, que se presentan dentro de un componente sólido, es un predictor independiente de malignidad (S del 36,9 % al 59,6 %; E del 78,6 % al 94,6 %; VPP del 25,8 % al 68,3 %).<sup>3,4</sup>

Los focos ecogénicos intraquísticos con artefactos en “cola de cometa” se encuentran con mayor frecuencia en los nódulos quísticos benignos. Riesgo de malignidad menor de 1 %-2 %).<sup>3,4</sup>

### **HALO**

Se cree que corresponde a la cápsula del nódulo o a los vasos capsulares circundantes o al parénquima comprimido adyacente. Un halo delgado reduce el riesgo de malignidad, mientras que un halo grueso o ausencia de halo aumenta el riesgo (S del 57 % y E del 72 %).

### **TAMAÑO Y CRECIMIENTO DEL NÓDULO**

Aunque el tamaño de un NT no es útil para predecir la malignidad, el tamaño debe medirse de preferencia en las tres dimensiones y registrarse para el seguimiento. La Asociación Americana de Tiroides (ATA) para el crecimiento de nódulos a fin de definir un crecimiento de nódulos significativo, dice se requiere un aumento de tamaño mayor del 20 % en al menos dos dimensiones y un aumento mayor de 2 mm, o un cambio de volumen mayor del 50 %.<sup>5</sup>

El tamaño del nódulo es un criterio que consideran algunas guías, las cuales, asociados a los criterios ecográficos sospechosos de malignidad, permiten seleccionar el nódulo o los nódulos que requieren biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF). La mayoría de las guías recomiendan que los NT mayores de 10 mm (diámetro), con criterios ecográficos sospechosos de malignidad, deben realizarse una BAAF.<sup>5</sup>



**FIGURA 3.1.** CLASIFICACIÓN ELASTOGRÁFICA DE ASTERIA DE CUATRO PATRONES, POR DEFORMACIÓN (ELASTICIDAD-RIGIDEZ) DEL NÓDULO TIROIDEO (NT).

Los micronódulos que miden de 5,1 mm a 10 mm, con criterios ecográficos de alta sospecha de malignidad pueden pasar a BAAF.<sup>6</sup>

En los micronódulos que miden menos del 5 mm, se recomienda control de seguimiento.<sup>6</sup>

La biopsia debe realizarse independientemente del tamaño, se prioriza a los nódulos sospechosos, con factores de mal pronóstico, sin ser este el de mayor tamaño, incluida la sospecha de metástasis.

### VASCULARIDAD

La ecografía Doppler color o *power* se puede utilizar para caracterizar la vascularidad del nódulo. La vascularización intranodular está asociado a mayor riesgo y la vascularización periférica a menor riesgo de malignidad.<sup>4</sup>

### ELASTOGRAFÍA

Evalúa la elasticidad de los tejidos. Los nódulos malignos son más duros que los nódulos benignos.

La elastografía cualitativa (modo *strain*) clasifica en cuatro patrones (FIGURA 3.1). Los patrones 3 y 4 de la clasificación elastográfica para nódulos tiroideos de Asteria están asociados a mayor riesgo de malignidad.

La elastografía cuantitativa (*shear wave*) cuantifica la elasticidad o rigidez de la lesión en kilopascales (kPa).

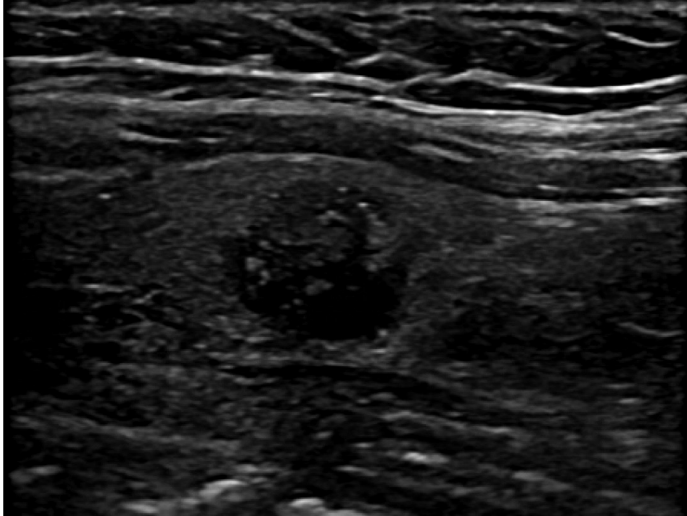
El punto de corte para considerar riesgo de malignidad en la mayoría de los equipos se considera mayor de 32 kPa.<sup>7</sup>

La elastografía no debe reemplazar el estudio en escala de grises, pero puede usarse como una herramienta complementaria para evaluar los nódulos.<sup>4,7</sup>

**Tabla 3.1.** TERMINOLOGÍA Y DEFINICIONES RECOMENDADAS DEL LÉXICO PRINCIPAL DE EE. UU. PARA LOS NÓDULOS TIROIDEOS

Léxico ecográfico	Descriptor	Definición	Sinónimo
• Composición	Sólido	Sin componente quístico evidente	
	Predominantemente sólido	Porción quística ≤ 50%	
	Predominantemente quístico	Porción quística > 50%	
	Cístico	Ningún componente sólido obvio	Quiste puro
	Espongiforme	Cambios microquísticos > 50 % de componente sólido	Panal
• Ecogenicidad	Marcada hipoeogenicidad	Ecogenicidad hipoeoica o similar en relación con los músculos anteriores del cuello	
	Hipoeogenicidad leve	Hipoeoico en relación con el parénquima tiroideo normal e hiperecoico en relación con los músculos anteriores del cuello	
	Isoecogenicidad	Misma ecogenicidad que la del parénquima tiroideo normal	
	Hiperecogenicidad	Hiperecoico en relación con el parénquima tiroideo normal	
• Orientación (forma)	Paralelo	DAP ≤ DT en el plano transversal	
	No paralelo	DAP > DT en el plano transversal	Forma más alta que ancha
• Margen	Liso	Bordes liso claramente perceptibles circunscrito	Regular
	Irregular	Bordes evidentemente perceptibles, pero no lisos, con especulaciones o microlobulaciones	Infiltrativo, no liso, bordes dentados, lobulado
	Mal definido	Márgenes mal delimitados, que no pueden diferenciar claramente el tejido tiroideo adyacente	Indistinto
• Focos ecogénicos (calcificaciones)	Focos ecogénicos punteados (microcalcificaciones)	Focos hiperecogénicos pauteados (≤ 1mm) dentro del componente sólido de un nódulo	
	Macrocalcificaciones	Focos hiperecogénicos grandes (> 1 mm) con sombra acústica posterior	Calcificaciones gruesas
	Calcificación del borde	Línea hiperecoica curvilínea periférica que rodea el margen del nódulo con o sin sombra posterior (completa o incompleta)	Clasificación periférica de la cáscara del huevo
	Focos ecogénicos intraquísticos con artefactos en cola de cometa	Focos ecogénicos intraquísticos que muestran una cola ecogénica similar a la de un cometa	

DAP: diámetro anteroposterior; DT: diámetro transversal; PT: plano transversal

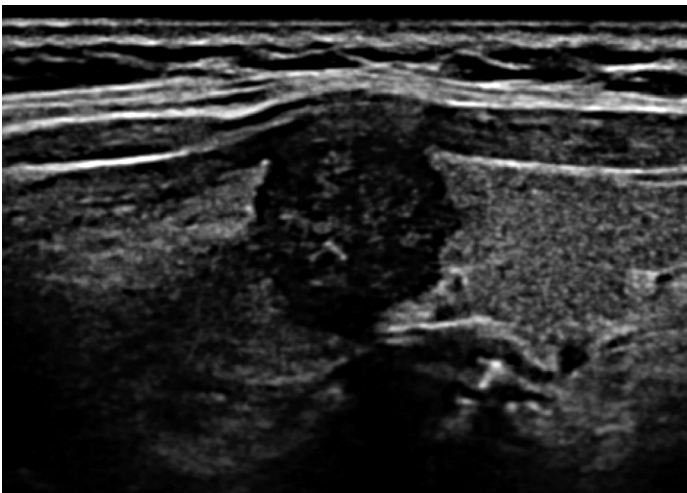


**FIGURA 3.2.** Nódulo con alto riesgo de malignidad. Hipoeocogénico, de bordes irregulares, microcalcificaciones y más alta que ancha, criterios ecográficos de muy alto riesgo de malignidad.

## Clasificación en niveles de riesgo (alto, intermedio y bajo) según los criterios ecográficos

### 1. CRITERIOS ECOGRÁFICOS PARA CONSIDERAR NT DE RIESGO ALTO DE MALIGNIDAD<sup>2,8</sup> FIGURAS 3.2 Y 3.3.

- Marcadamente hipoeocogénico.
- Bordes irregulares o microlobulados.
- Más alta que ancha.
- Microcalcificaciones.
- Extensión extratiroidea.
- Ganglio con riesgo alto de metástasis.



**FIGURA 3.3.** Nódulo con alto riesgo de malignidad. Hipoeocogénico, de bordes irregulares, más alta que ancha, con extensión extracapsular.

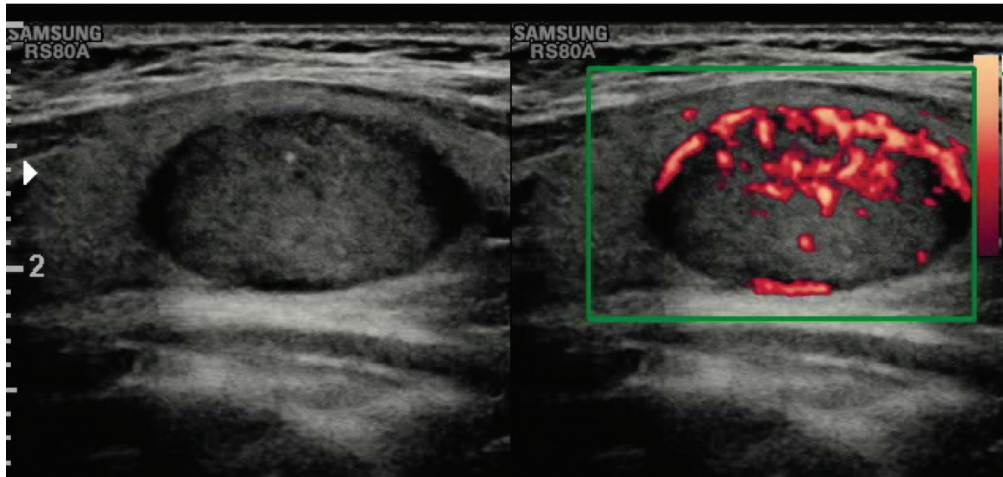


FIGURA 3.4. Nódulo tiroideo con riesgo moderado de malignidad. Hiperecogénico, de bordes definidos, más ancha que alta, con halo y con vascularización predominantemente periférica.

## 2. CRITERIOS ECOGRÁFICOS PARA CONSIDERAR UN NT DE RIESGO MODERADO DE MALIGNIDAD (NINGUNA CARACTERÍSTICA DE RIESGO ALTO)<sup>2,8</sup> FIGURA 3.4.

- Ninguna característica de alta sospecha.
- NT isoecogénico o hiperecogénico, con vascularización periférica y halo.
- NT hipocogénico, de bordes definidos.
- Macrocalcificación intranodular.
- NT con halo hipocogénico.
- NT mixto, predominantemente sólido.

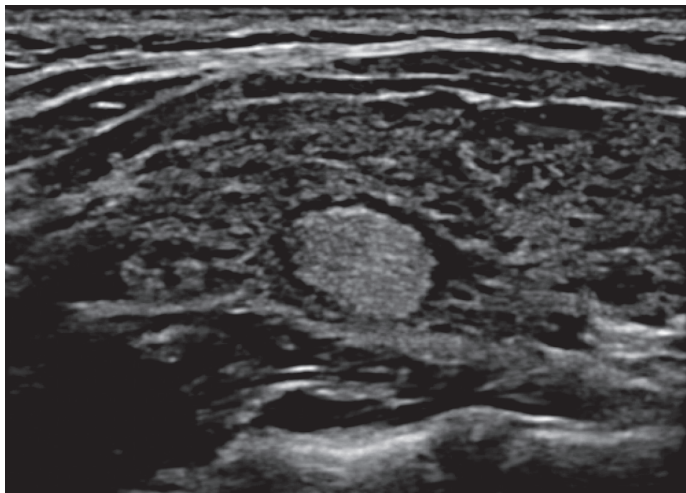
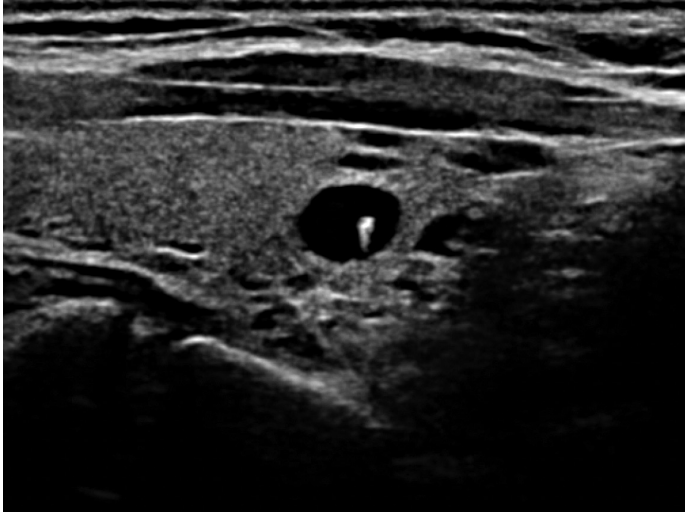


FIGURA 3.5. Nódulo tiroideo de riesgo bajo de malignidad. Nódulo hiperecogénico (caballero blanco), parénquima heterogéneo difuso (tiroiditis crónica).



**FIGURA 3.6.** Quiste de riesgo bajo de malignidad: quiste con foco hiperecogénico en “cola de cometa”.

### 3. CRITERIOS ECOGRÁFICOS PARA CONSIDERAR UN NT DE RIESGO BAJO DE MALIGNIDAD (BENIGNO), NINGÚN CRITERIO INTERMEDIO O DE RIESGO ALTO<sup>2,8</sup> FIGURAS 3.5 Y 3.6.

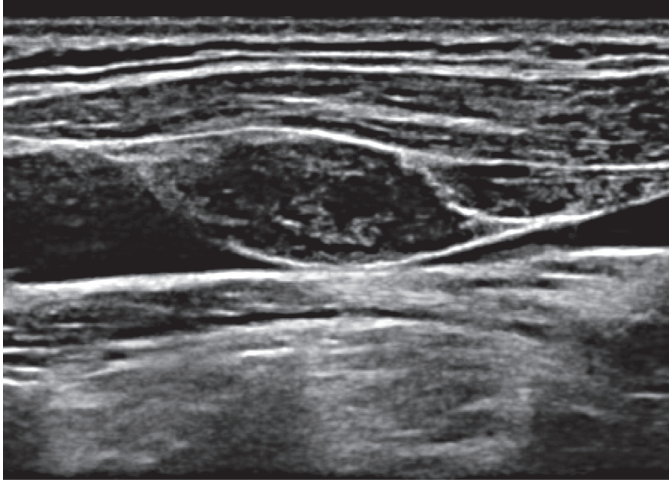
- Quiste simple.
- Nódulo esponjiforme.
- Nódulo hiperecogénico (caballero blanco).
- Macrocalcificación aislada.
- Nódulo típico de tiroiditis subaguda.
- Quiste con focos hiperecogénicos en “cola de cometa”.

#### GANGLIO LINFÁTICO

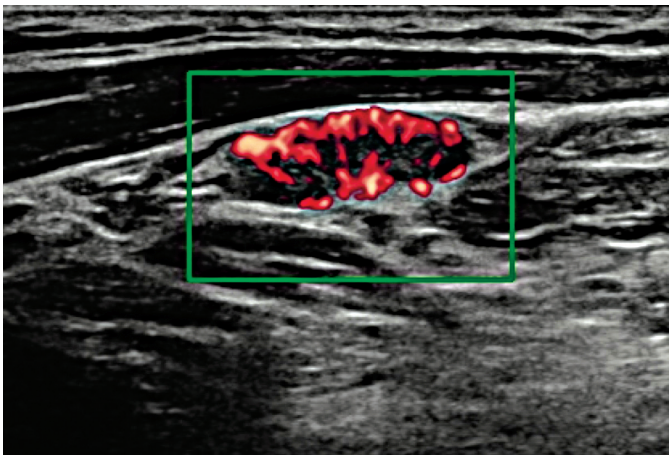
Es crucial determinar compromiso metastásico, para un adecuado planeamiento quirúrgico se debe hacer una clasificación de los ganglios linfáticos, según sus criterios ecográficos, de riesgo alto de metástasis, riesgo indeterminado y probablemente benigno.<sup>4</sup>

- **GANGLIO CON CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS SOSPECHOSAS.** Presentan cambios quísticos, focos ecogénicos (calcificaciones), hiperecogenicidad cortical (focal o difusa), vascularidad anormal (periférica o difusa). FIGURAS 3.7 Y 3.8.
- **GANGLIO CON CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE ASPECTO INDETERMINADO.** Con pérdida del hilio ecogénico y de la vascularización hilar. FIGURA 3.9.
- **GANGLIO PROBABLEMENTE BENIGNO.** Hilio hiperecogénico y vascularidad hilar. FIGURA 3.10.

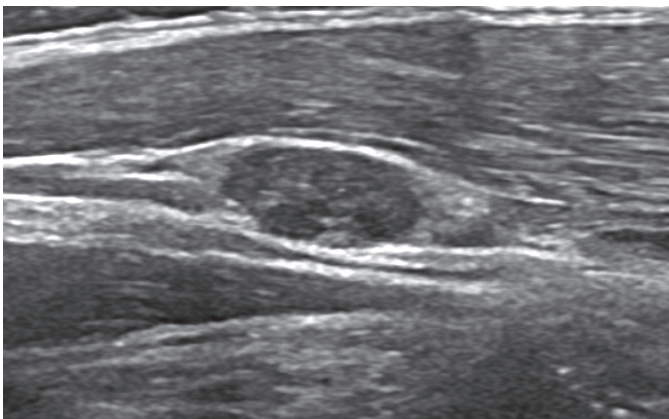




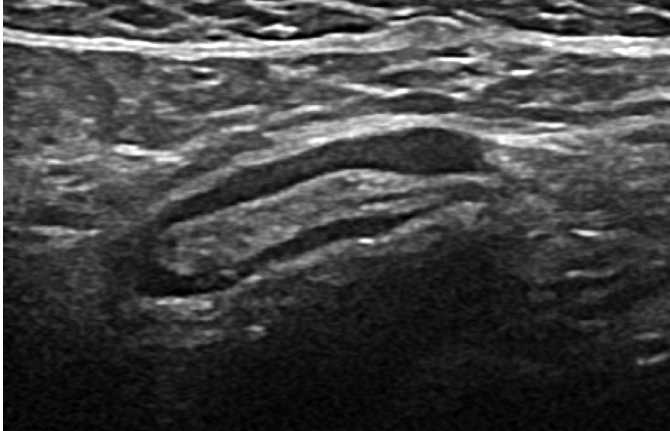
**FIGURA 3.7.** Ganglio con características sospechosas de malignidad; cambios quísticos, pérdida de su hilio.



**FIGURA 3.8.** Ganglio con características sospechosas de malignidad; vascularidad periférica y pérdida de hilio.



**FIGURA 3.9.** Ganglio indeterminado; pérdida de hilio, discretamente heterogéneo.



**FIGURA 3.10.** Ganglio probablemente benigno, hilio hiperecogénico, cortical delgada.

#### INDICACIONES DE BAAF DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS EN EL CÁNCER DE TIROIDES COMPROBADO O POSIBLE<sup>4</sup>

- Se recomienda BAAF a los ganglios sospechosos, con diámetro mayor de 3 mm.
- Se recomienda BAAF a los ganglios indeterminados, con diámetro mayor de 5 mm.

#### INFORME ECOGRÁFICO DE LA TIROIDES

El informe ecográfico de la tiroides debe incluir lo siguiente (TABLA 3.2):<sup>4</sup>

- Características generales de la glándula tiroides, NT, ganglio linfático cervical, lesión extratiroidea y otros hallazgos.
- Procedimiento de biopsia si se realizó.
- Conclusión o impresión diagnóstica.
- Recomendaciones para el manejo de pacientes (si es necesario).
- Sistema de estratificación de riesgo por ultrasonido: TI-RADS.

#### Sistema de estratificación de riesgo por ultrasonido: TI-RADS

La clasificación ecográfica de riesgo de malignidad, según un lenguaje estandarizado de reporte de tiroides; TI-RADS, permite estandarizar un informe, clasificar un nódulo en función del riesgo de malignidad, según las características ecográficas, permite un manejo del nódulo y seleccionar nódulos que requieren biopsia guiada con ecografía.

Hay varios sistemas de TI-RADS (Horvath-TI-RADS, ACR-TI-RADS, EU-TI-RADS, K-TI-RADS, C-TI-RADS),<sup>9-13</sup> que pueden ser usados.

El Horvath-TI-RADS (TI-RADS) es la clasificación de riesgo más usada, está basada en 10 patrones ecográficos (TABLA 3.3).

**TABLA 3.2.** FORMATO DE INFORME ESTANDARIZADO PARA ECOGRAFÍA DE TIROIDES

<b>1. Información clínica</b>	
– Indicación para el examen	Masa cervical anterior palpable, incidentaloma tiroideo, etc.
– Historial clínico	Antecedentes de examen previo de US, cirugía de tiroides, biopsia, etc.
<b>2. Características generales</b>	
– Tamaño de la tiroides (volumen)	Tres diámetros de cada lóbulo (volumen), normal/aumento/disminución
– Enfermedad tiroidea difusa	Ausencia/presencia
– Ecogenicidad del parénquima; ecotextura	Ecogenicidad normal/disminuida (hipoecogénica), homogénea/heterogénea
– Vascularidad del parénquima	Normal/aumentada/disminuida
– Bocio multinodular	Ausencia/presencia
<b>3. Nódulos tiroideos</b>	
– Ubicación	Lóbulo derecho/lóbulo izquierdo (superior, medio, inferior) / istmo (derecho/izquierdo)
– Cambios de tamaño	Tres diámetros/ volumen o diámetro máximo, estable/aumentado/disminuido/nuevo
– Composición	Sólido/predominantemente sólido/predominantemente quístico/quístico, esponjiforme
– Ecogenicidad	Marcadamente hipoecoica/levemente hipoecoica/ isoecoica/hiperecoica
– Orientación	Paralelo/no paralelo (más alto que ancho)
– Margen	Suave/irregular/mal definido
– Focos ecogénicos	Focos ecogénicos punteados/macrocalcificaciones/calcificación del borde/ focos ecogénicos intraquisticos con artefacto en cola de cometa, nódulo totalmente calcificado
– Otras características	Extensos focos ecogénicos parenquimatosos punteados sin nódulos discretos, lesiones
<b>4. Ganglios linfáticos cervicales</b>	
– Ubicación	Nivel de cuello (1A, 1B/2A, 2B/3/4/5A, 5B/6)
– Cambio de tamaño	Diámetro largo o corto, aumentado/estable/disminuido/nuevo
– Categoría de EE. UU.	Sospechoso/indeterminado/probablemente benigno
<b>5. Lesión extratiroidea</b>	
	Lesión paratiroidea, quiste del desarrollo, divertículo esofágico, enfermedad ganglionar coexistente de origen no tiroideo, etc.
<b>6. Procedimiento de biopsia (si se realizó)</b>	
	Lesión paratiroidea, quiste del desarrollo, divertículo esofágico, enfermedad ganglionar coexistente de origen no tiroideo, etc.
<b>7. Conclusión</b>	
– Enfermedad tiroidea difusa	Ausente/ presente
– Nódulo tiroideo	Ubicación, tamaño, categoría TI-RADS
– Ganglio linfático cervical	Ausencia /presencia de ganglio linfático indeterminado sospechoso o agrandado, nivel del cuello
<b>8. Recomendación</b>	
	Biopsia, seguimiento ecográfico, cirugía, etc.

TABLA 3.3. CATEGORÍAS TI-RADS

Categorías	Resultados de US	Riesgo de cáncer	% de cáncer en cirugía	Recomendaciones
• TI-RADS 1	Examen normal	0%		
• TI-RADS 2	Benigno	0%	0 % (0/116)	Seguimiento
• TI-RADS 3	Probablemente benigno	< 5%	1,79 % (1/56)	Seguimiento /BAAF
• TI-RADS 4	Sospechoso	5 %-95 %	76,13 % (185/243)	BAAF
– TI-RADS 4A	Baja sospecha	5 %-10 %	5,88 % (1/18)	BAAF
– TI-RADS 4B	Sospecha intermedia	11 %-65 %	62,82 % (49/78)	BAAF
– TI-RADS 4C	Alta sospecha	66 %-95 %	91,22 % (135/148)	BAAF
• TI-RADS 5	Sugestivo de malignidad	> 95 %	98,85 % (86/87)	BAAF
• TI-RADS 6	BAAF confirmado malignidad	100 %		BAAF

Riesgo de malignidad establecido en esta serie quirúrgica y las recomendaciones para el manejo clínico (TI-RADS categorías 2-5).

\*Horvath E, et al. Prospective validation of the ultrasound based TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. Eur Radiol. 2017;27(6):2619-2628.

El ACR-TI-RADS es otra de las clasificaciones más usadas, basado en un puntaje determinado para cada característica ecográfica. De acuerdo a la sumatoria de puntajes, se establece el riesgo de malignidad.<sup>14</sup> TABLA 3.4.

### Recomendaciones

- Los nódulos sólidos que tienen un tamaño mayor de 10 mm y al menos una característica ecográfica de riesgo alto de malignidad (hipoecogénico, bordes irregulares, microcalcificaciones y más alta que ancha), deben considerarse para BAAF.
- En casos de micronódulos mayores de 5 mm (subcentímetro), con características de riesgo alto, podrían realizar BAAF o control de seguimiento.
- Se deben realizar, una evaluación ecográfica para detectar metástasis en los ganglios linfáticos y extensión extratiroidea, en nódulos de riesgo ecográfico intermedio y alto.
- Realizar BAAF a los ganglios sospechosos (diámetro corto mayor de 3 mm) e indeterminado (diámetro mayor de 5 mm).
- Estandarizar un sistema de clasificación de TI-RADS, mediante los criterios ecográficos de bajo, intermedio y riesgo alto de malignidad.

**TABLA 3.4.** ACR TI-RADS

Composición (elegir una)	Ecogenidad (elegir una)	Forma (elegir una)	Margen (borde) (elegir uno)	Focos ecogénicos (elegir uno)
Quístico o casi totalmente quístico	Anecoico	Más ancho que alto	Regular o liso	Ninguno o artefacto en cola de cometa
0 p	Hiperecoico o isoecoico	0 p	Mal definido	0 p
Espongiforme	Hipoecoico	Más alto que ancho	Lobulado o irregular	Macrocalcificaciones
0 p	Muy hipoecoico	3 p	Extensión extratiroidea	1 p
Mixto (quístico y sólido)				Calcificaciones periféricas (borde)
1 p				2 p
Sólido o casi totalmente sólido				Focos ecogénicos punteados
2 p				3 p

Para la determinación del nivel TI-RADS, sume los puntos (p) elegidos en las cinco categorías

• 0 puntos	TR1	Benigno.	No BAAF
• 2 puntos	TR2	No sospechoso.	No BAAF
• 3 puntos	TR3	Levemente sospechoso	BAAF si $\geq 2,5$ cm Seguimiento si $\geq 1,5$ cm
• 4-6 puntos	TR4	Moderadamente sospechoso	BAAF si $\geq 1,5$ cm Seguimiento si $\geq 1$ cm
• 7 o más puntos	TR5	Altamente sospechoso	BAAF si $\geq 1$ cm Seguimiento si $\geq 0,5$ cm

**Composición**

- Espongiforme: Componente predominantemente quístico, pequeños espacios quísticos (>50%) 0 puntos
- Mixto quístico y sólido: mixto, predominantemente sólido. 1 punto
- Composición no se puede determinar debido a la calcificación. 2 puntos

**Ecogenidad**

- Anecoico: se aplica a los nódulos quísticos o casi completamente quísticos.
- Hiperecoico/isoecoico/hipoecoico: Comparado con parénquima adyacente.

**Forma**

- Más alto que ancho: debe evaluarse en una imagen transversal con medidas paralelas al haz de sonido para la altura y perpendiculares al haz de sonido para el ancho.
- Esto generalmente se puede evaluar mediante una inspección visual.
- Muy hipoecoico: más hipoecoico que los músculos.

Asigne 1 punto si no se puede determinar la ecogenidad.

**Margen**

- Lobulado: protuberancias en el tejido adyacente.
- Irregular: Ángulos dentados, espiculados o agudos.
- Extensión extratiroidea: Invasión obvia = malignidad.

Asigne 0 puntos si no se puede determinar el margen.

**Focos ecogénicos**

- Grandes artefactos en cola de cometa: en forma de V, > 1 mm, en componentes quísticos.
- Macrocalcificaciones: Causan sombra acústica.
- Periférico: Completo o incompleto a lo largo del margen.
- Focos ecogénicos punteados: pueden tener pequeños artefactos en forma de cola de cometa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee JY, Baek JH, Ha EJ, Sung JY, Shin JH, Kim JH, et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2021 May;22(5):840-860.
2. Yildirim D, Alis D, Sirolu S, Samanci C, Ustabasioglu F, Colakoglu B. Current radiological approach in thyroid nodules. *J Cancer Ther.* 2017;8:423-442.
3. Ha EJ, Chung SR, Na DG, Ahn HS, Chung J, Lee JY, et al. 2021 Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.* 2021 Dec;22(12):2094-2123.
4. Lee MK, Na DG, Joo L, Lee JY, Ha EJ, Kim JH, et al. Standardized Imaging and Reporting for Thyroid Ultrasound: Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendation. *Korean J Radiol.* 2023 Jan;24(1):22-30
5. 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 Jan;26(1):1-133.
6. Shimura H, Matsumoto Y, Murakami T, Fukunari N, Kitaoka M, Suzuki S. Diagnostic strategies for thyroid nodules based on ultrasonographic findings in Japan. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4629.
7. Jarzab B, Dedecjus M, Lewinski A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients - Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych - Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. *Endokrynol Pol.* 2022;73(2):173-300.
8. Garber JR, Papini E, Frasoldati A, Lupo MA, Harrell RM, Parangi S; American Association of Clinical Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi Thyroid Nodule Algorithmic Tool. *Endocr Pract.* 2021 Jul;27(7):649-660.
9. Horvath E, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2619-2628.
10. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017 May;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28372962.
11. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017 Sep;6(5):225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
12. Ha EJ, Na DG, Baek JH. Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System: Current Status, Challenges, and Future Perspectives. *Korean J Radiol.* 2021 Sep;22(9):1569-1578. doi: 10.3348/kjr.2021.0106. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34132081; PMCID: PMC8390814.
13. Zhou J, Yin L, Wei X, Zhang S, Song Y, Luo B, et al.; Superficial Organ and Vascular Ultrasound Group of the Society of Ultrasound in Medicine of the Chinese Medical Association; Chinese Artificial Intelligence Alliance for Thyroid and Breast Ultrasound. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS. *Endocrine.* 2020 Nov;70(2):256-279.
14. Rago T, Vitti P. Risk stratification of thyroid nodules: from ultrasound features to TIRADS. *Cancers* 2022;14:717.

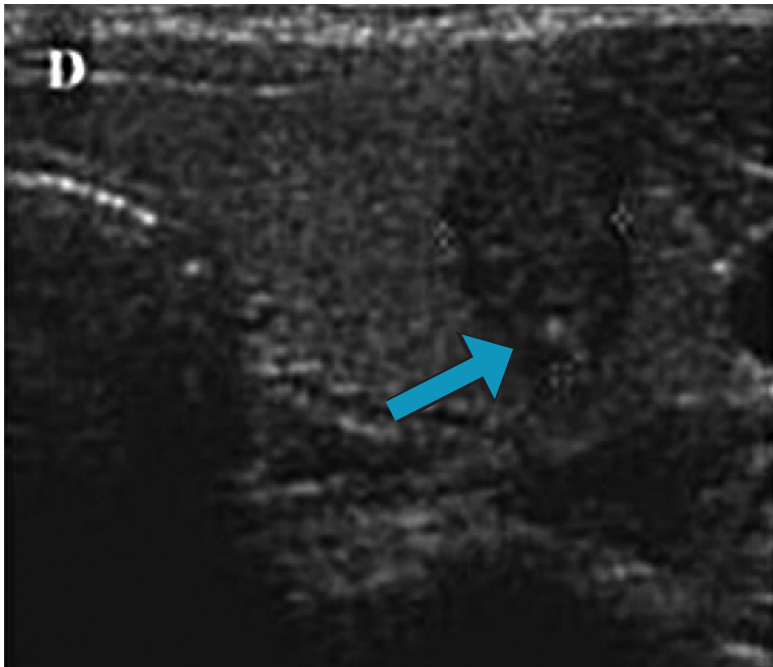
## ¿Qué imágenes? Decisiones del endocrinólogo según las imágenes y la clasificación ecográfica

**Dra. Miluska Huachín-Soto**

La ecografía de alta resolución es el examen más sensible para la detección y evaluación de nódulos tiroideos (NT),<sup>1</sup> así como la evaluación del riesgo de malignidad. Debe ser realizada en pacientes con nódulos palpables o sospecha de estos, sobre todo, si tienen antecedentes de factores de riesgo de malignidad mencionados previamente.

El uso de la escala de grises del ultrasonido (US) permiten identificar las características ecográficas con alta probabilidad de riesgo de malignidad, tales como los siguientes:

- Diámetro anteroposterior mayor que el transversal evaluado en plano transversal (OR 10,15; 11,14).<sup>2,3</sup> FIGURA 3.11.
- Ausencia de halo periférico (OR 7,14).<sup>2</sup> FIGURAS 3.11 Y 3.12.



46 FIGURA 3.11. Nódulo sólido, hipocogénico, sin halo periférico, con diámetro anteroposterior mayor que el transversal.



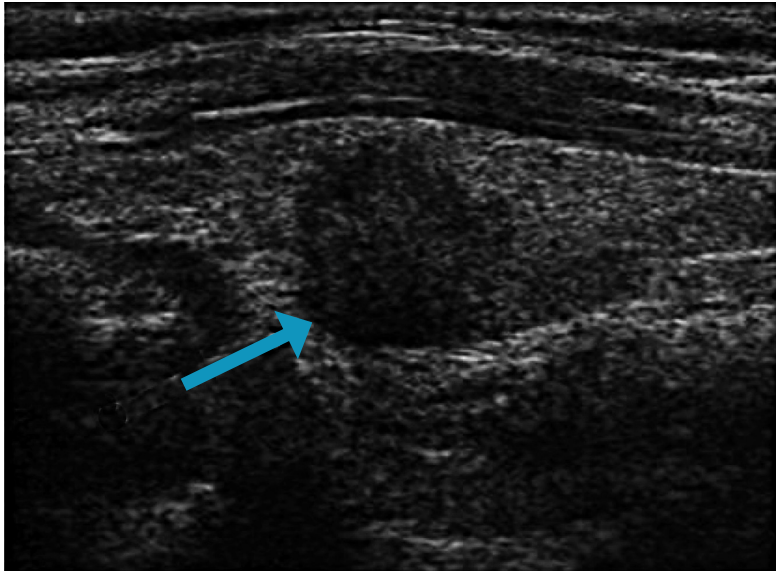


FIGURA 3.12. Nódulo sólido, hipoecogénico, sin halo periférico, con bordes irregulares.

- Microcalcificaciones (OR 6,76).<sup>2</sup> FIGURA 3.13.

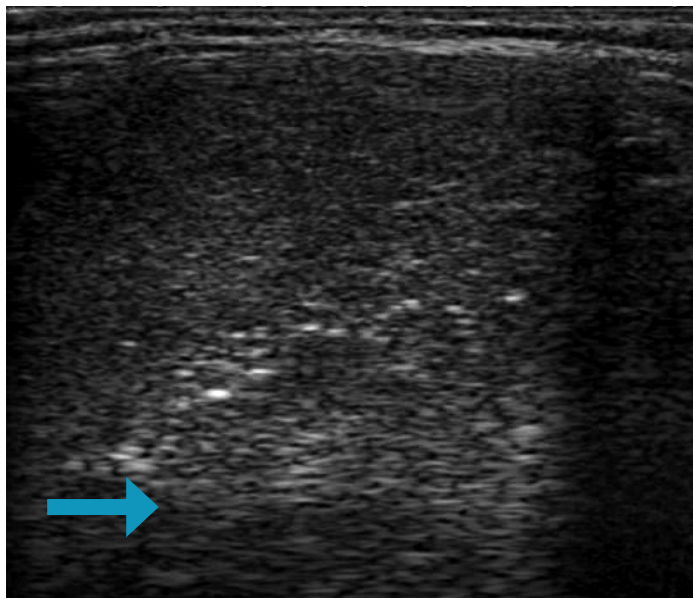


FIGURA 3.13. Nódulo sólido, isoecogénico, con múltiples microcalcificaciones.



- Bordes irregulares espiculados, lobulados o microlobulados (OR 6,12).<sup>2</sup> FIGURAS 3.11 Y 3.12.
- Hipoecogenicidad (OR 5,07, 9,29).<sup>2,3</sup> FIGURAS 3.11 Y 3.12.
- Nódulo sólido (OR 4,69).<sup>2</sup> FIGURAS 3.11 Y 3.12.
- Evidencia de adenopatía cervical sospechosa de malignidad. FIGURA 3.14.
- Extensión extratiroidea.

También se ha evidenciado que la vascularidad central, evaluada por modo Doppler, tiene una modesta probabilidad de malignidad (OR 2,09, 3,7),<sup>2,4</sup> es de alta especificidad (96 %) cuando se evalúa NT de citología indeterminada.<sup>4</sup>

La evaluación de la elasticidad del NT por US, mediante elastografía, está siendo aplicado desde hace algunos años para determinar malignidad. Un metaanálisis demostró sensibilidad y especificidad altas, del 92 % y del 90 %, respectivamente,<sup>5</sup> y un OR de 6,39 en otro metaanálisis.<sup>4</sup>

Sin embargo, la técnica aún no ha sido estandarizada, por lo que no ha sido incluido en la mayoría de las clasificaciones de US para estimación del riesgo de malignidad del NT. Si se consideran estas características de forma aislada, la probabilidad de malignidad no es clínicamente relevante<sup>4</sup> y puede estar sujeta a variabilidad interoperador e intraoperador.<sup>6</sup> Por esto, se han desarrollado diversos sistemas de estratificación del riesgo de malignidad por US del NT, que dan recomendaciones para la realización de biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF).

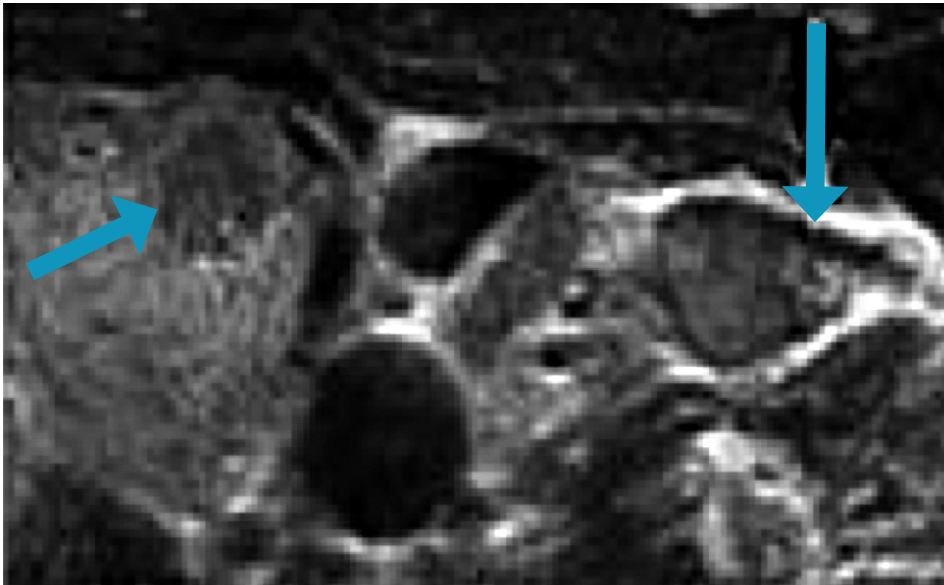


FIGURA 3.14. Nódulo sólido, hipoecogénico, con adenopatía cervical de aspecto neoplásico.<sup>10</sup>

**TABLA 3.5.** ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DEL NÓDULO TIROIDEO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL COLEGIO AMERICANO DE RADIOLOGÍA (ACR): THYROID IMAGING, REPORTING AND DATA SYSTEM (TI-RADS).<sup>10</sup> TRADUCIDA AL ESPAÑOL POR MH

Composición	Ecogenicidad	Forma	Bordes	Focos hiperecogénicos
Espongiforme. Compuesto a predominio (> 50%) de pequeñas cavidades quísticas.	Anecoico. Aplica para nódulos quísticos o casi completamente quísticos.	Más alto que ancho. Debe ser evaluado en plano transversal; el diámetro anteroposterior debe ser medido en forma perpendicular al haz del ultrasonido, y el transverso en forma paralela.	Lobulados. Protrusión mamelonada hacia el tejido adyacente.	Artefactos en cola de cometa Forma de V, > 1 mm, en vecindad con componente quístico.
No adicionar puntaje por otras características.	Hiperecogénico/ isoecogénico/ hipoecogénico en relación al parénquima adyacente.	Usualmente, es evaluado por simple inspección visual	Irregulares: dentados, espiculados, en ángulo agudo.	Macrocalcificaciones: emite sombra posterior.
Mixto con componente sólido y quístico: Asignar puntaje si predomina porción sólida.	Marcadamente hipoecogénico: Más hipoecogénico que los músculos cervicales vecinos.		Extensión extratiroidea: clara invasión = malignidad.	Calcificación periférica: completa o incompleta en los bordes nodulares.
Asignar 2 puntos si la composición no se puede determinar debido a calcificación	Asignar 1 punto si la ecogenicidad no puede determinarse.		Asignar 0 puntos si los bordes no pueden determinarse claramente	Focos de punteado hiperecogénico: Pueden tener pequeños artefactos en cola de cometa.

Estos sistemas de estratificación se diferencian por clasificar al NT según patrones,<sup>7,8</sup> algoritmos<sup>9</sup> o puntajes,<sup>10</sup> de acuerdo a las características de US del NT.

Se recomienda la clasificación del Colegio Americano de Radiología (ACR, siglas del inglés),<sup>10</sup> por tener mayor aplicabilidad y evidencia científica comparado con otros sistemas de estratificación.<sup>11,12</sup> Incluso, este estudio demostró una reducción en el número BAAF innecesarias de manera significativa comparado con otras clasificaciones (53,4 %).<sup>13</sup>

La clasificación se basa en la sumatoria de un sistema de puntaje según las características asociadas a malignidad del NT, para, luego, clasificarlo en cualquiera de las cinco categorías. Asimismo, esta clasificación recomienda la indicación de BAAF según la estratificación y el diámetro del NT (TABLA 3.5).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2411-2424.
2. Campanella P, et al. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5):203-211.

3. Brito JP, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1253-1263.
4. Remonti LR, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid.* 2015;25(5):538-550.
5. Bojunga J, et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20(10):1145-1150.
6. Hoang JK, et al. Interobserver variability of sonographic features used in the American college of radiology thyroid imaging reporting and data system. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(1):162-167.
7. Haugen BR, et al. 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.* 2015;26(1):1-133.
8. Gharib H, et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. 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. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-639.
9. Russ G, et al. European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237.
10. Tessler FN, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS): white paper of the ACR TIRADS committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-595.
11. Castellana M, et al. Performance of five ultrasound risk stratification systems in selecting thyroid nodules for FNA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):1659-1669.
12. Solymosi T, et al. Ultrasound-based indications for thyroid fine-needle aspiration: outcome of a TIRADS-based approach versus operators' expertise. *Eur Thyroid J.* 2021;10(5):416-424.
13. Grani G, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the "right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):95-102.

## ¿Qué hacer en las zonas grises del diagnóstico citológico (Bethesda III-IV-V)?

### **Dra. Miluska Huachín-Soto**

Durante la evaluación del nódulo tiroideo (NT) existe el desafío clínico de excluir malignidad que puede estar presente en el 5 % al 15%.<sup>1</sup> Para esto, se tienen herramientas como la evaluación clínica y ultrasonográfica (US), el estudio citológico, que se reporta en una de las 6 categorías del sistema de Bethesda<sup>2</sup> y, en los últimos años, los test moleculares (TM). El objetivo de estas herramientas es evitar cirugías innecesarias en pacientes asintomáticos, con patología benigna, y de retardar el diagnóstico y el manejo en pacientes con patología maligna en pacientes con resultado de nódulo de citología indeterminada (NCI), como Bethesda III, IV y V, que representan del 25 % al 30 %<sup>2</sup> de los reportes citológicos. Estas categorías tienen atipia arquitectural y/o citológica de grado insuficiente para proporcionar un diagnóstico definitivo, y con riesgo de malignidad del 10 % al 75 %.<sup>2</sup> Esta incertidumbre de malignidad en los NCI complica la evaluación y el manejo.

La evaluación clínica y los factores de riesgo asociados a malignidad, ya revisados, deben siempre tenerse en cuenta y ser la piedra angular durante la valoración de pacientes con NCI.

De las características ecográficas asociadas a malignidad del NT, revisadas en la pregunta 3, la hipocogenicidad, microcalcificaciones y vascularización central son las que han demostrado diferenciar un NCI benigno de un NCI maligno, con una especificidad del 56 %, el 82 % y el 92 %, respectivamente.<sup>3</sup> Los sistemas de estratificación del riesgo de malignidad por US también son de ayuda en la evaluación del NCI. El NCI moderado o altamente sospechoso de la clasificación del Colegio Americano de Radiología (descrito en la pregunta 3) tiene riesgo de malignidad del 76,7 %, comparado con el NCI levemente sospechoso cuyo riesgo es más bajo, 25 %.<sup>4</sup> Además, el NCI moderado o altamente sospechoso categoría Bethesda III ha demostrado tener malignidad hasta en el 50%, mientras que el de la categoría Bethesda IV y V, hasta en el 81,6 %.<sup>4</sup>

Los TM se han desarrollado como una herramienta más, para estratificar citológicamente a los NCI, y han mejorando el cuidado del paciente cuando son usados apropiadamente, con el conocimiento de sus ventajas y debilidades. Los TM han ido evolucionando con el avance tecnológico, se han desarrollado TM basados en la expresión genómica, el test de descarte (*test rule out*), que permiten manejo más conservador en los NT benignos. Posteriormente, se desarrollaron los TM de secuenciación de próxima generación (NGS, siglas del inglés), los test de inclusión (*test rule in*), que tienen por objetivo optimizar el tratamiento quirúrgico

(tiroidectomía vs. loboistmectomía).<sup>5</sup> Los diferentes TM, que han sido validados para su comercialización, y sus versiones disponibles se muestran en la TABLA 4.1, con su respectiva sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).<sup>6</sup> La gran desventaja de estos TM es su alto costo, lo que limita su accesibilidad: además, como no cuentan con estudios a largo plazo, se desconoce el beneficio de la implementación en la práctica clínica rutinaria.<sup>7</sup>

## Recomendaciones

- En caso de un NCI Bethesda III, se puede repetir la biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF), antes de decidir entre un seguimiento o una cirugía diagnóstica, siempre con la decisión del paciente. Si la BAAF no se realiza o no es concluyente, se opta por seguimiento o por cirugía, según criterio clínico, US y preferencias del paciente.
- En caso de un NCI Bethesda IV, el manejo establecido es la cirugía diagnóstica, sin embargo, pueden considerarse criterio clínico y US para decidir el seguimiento antes de la cirugía.
- En caso de un NCI Bethesda V, el manejo es quirúrgico, dada la alta tasa de malignidad en esta categoría.

TABLA 4.1. Test moleculares y resultados de estudios de validación

Nombre	Metodología	CB	N	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
• Afirma® <sup>8</sup>	Microarreglo	III	129	90	53	38	95
		IV	81	90	49	37	94
• Afirma® GSC <sup>9</sup>	Secuenciación de ARN	III	114	93	71	51	97
		IV	76	88	64	42	95
• Thyroseq® v0 <sup>10</sup>	RCP	III	247	63	99	88	94
		IV	214	57	97	87	86
• Thyroseq® v2.1 <sup>11</sup>	NGS de ADN y ARN	III	96	91	92	77	97
• Thyroseq® v2 <sup>12</sup>	NGS	IV	143	90	93	83	96
• Thyroseq® v3 <sup>13</sup> (clasificador de genes)	NGS	III	84	98	82	ND	ND
		IV	74				
		V	17				
• Thyroseq® v3 <sup>14</sup> (clasificador de genes)	NGS	III	154	91	85	97	64
		IV	93	97	75	98	68
• ThyGenX®/ThyraMIR® <sup>15</sup>	NGS y expresión de miARN	III	58	94	80	68	97
		IV	51	82	91	82	91
• RosettaGx Reveal® <sup>16</sup>	miARN	III y IV	189	74	74	43	92

CB: categoría Bethesda; N: número de pacientes; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; GEC: clasificador de expresión genómica; GSC: clasificador de secuenciación genómica; miARN: micro-ARN; NGS: secuenciación de próxima generación; RCP: reacción en cadena de la polimerasa; ND: no disponible.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frates MC, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3411-3417.
2. Cibas E, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017;7(11):1341-1346.
3. Remonti LR, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid.* 2015;25(5):538-550.
4. Barbosa TLM, Junior COJ, Graf H, Cavalvanti T, Trippia MA, Torres da Silveira Uginio R, et al. ACR TI-RADS and ATA US scores are helpful for the management of thyroid nodules with indeterminate cytology. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):112.
5. Muzza M, et al. Molecular markers for the classification of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(6):703-716.
6. Rao SN, Bernet V. Indetermined thyroid nodules in the era of molecular genomics. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(9):e1288.
7. 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):1-133.
8. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705-715.
9. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh Q, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg.* 2018;153(9):817-824.
10. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: A prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390-3397.
11. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the multigene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association.* 2015;25(11):1217-1223. 10.1089/thy.2015.0305
12. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer.* 2014;120(23):3627-3634. 10.1002/cncr.29038
13. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, Barbi de Moura M, Callenberg K, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer.* 2018;124(8):1682-1690. 10.1002/cncr.31245
14. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sapos JA, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: A prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncology.* 2019;5(2):204-212.
15. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2743-2750.
16. Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, Morgenstern S, Strenov Y, Feinmesser M, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. *J Clin Pathol.* 2017;70(6):500-507. 10.1136/jclinpath-2016-204089



## ¿Cuándo y cómo realizar una BAAF a un nódulo tiroideo?

**Dra. Grisnery Maquera-Torres, Dra. Himelda Chávez-Torres**

### Técnica de biopsia aspirativa con aguja fina ecoguiada de tiroides

La biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) de la tiroides bajo visión ecográfica es un método simple, mínimamente invasivo y presenta buena correlación con los aspectos macroscópicos de la glándula tiroidea. Es utilizada para identificar los nódulos tiroideos (NT) que presentan mayor riesgo de malignidad. La BAAF con una toma de muestra adecuada, buena técnica de coloración y un alto conocimiento del diagnóstico citológico tiene sensibilidad y especificidad diagnósticas altas, especialmente cuando el patólogo está presente en la sala de procedimiento, para la toma de muestra o para el control de la adecuación de la muestra *in situ*.

### Recomendaciones para la toma de la muestra

Seguir los cuatro siguientes pasos:

#### PREPARACIÓN

- Previo a una toma de muestra, se debe hacer lo siguiente:
- Identificación correcta del paciente.
- Revisión de la historia clínica.
- Confirmación del tipo y el objetivo de la biopsia.
- Realizar el consentimiento informado del paciente.
- Realizar el examen físico y posicionar al paciente.
- Decidir la técnica y el abordaje.

#### TÉCNICA DE BAAF

La obtención de muestra debe oscilar entre 15 y 30 segundos como máximo. Diferentes técnicas utilizadas de acuerdo a la preparación previa el operador, tipo de lesión y accesibilidad.

- Ubicar el nódulo bajo visión ecográfica y estructuras adyacentes.
- Marcar zona de abordaje en la piel (opcional).
- Realizar la asepsia local.
- Colocar lidocaína al 2 %, 2 mL, vía subcutánea, con aguja N.º 25 (opcional).



- Ingresar con aguja fina, por capilaridad o presión negativa en tiempo real bajo visión ecográfica.
- Al observar la punta de aguja en la lesión a biopsiar se realiza la presión negativa y las oscilaciones, hasta obtener la muestra requerida.
- Retirar la aguja.
- Realizar presión sobre la zona de punción para realizar hemostasia.

### MANEJO DE MUESTRA

La valoración y control citológico intraprocedimiento (*in situ*) de la muestra por el citopatólogo en el mismo lugar de la punción reduce el número de muestras inadecuadas y el número de punciones y permite distribuir el material para posibles estudios complementarios.

- Extensión inmediata del material en las láminas (3 a 5 láminas es lo óptimo).
- Fijación de láminas con alcohol etanol al 96 % a más.
- Coloración rápida de una o dos láminas con hematoxilina de Harris.
- Control citológico intraprocedimiento (*in situ*): calificar calidad de muestra (repetir el procedimiento si es necesario, hasta tres pases).
- Enviar a laboratorio las láminas fijadas a fin de culminar coloración (Papanicolaou, óptimo) o hematoxilina-eosina (aceptable)

### ANÁLISIS CITOLÓGICO

Mediante sistema estandarizado se recomienda el uso del sistema Bethesda, para el reporte de la citopatología de tiroides.

Debido a que esta técnica es operador dependiente, se recomienda que el operador principal sea un médico debidamente capacitado o acreditado (patólogo, endocrinólogo radiólogo u otro), y forme parte de un equipo multidisciplinario conformado por el conjunto de estos profesionales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hegedüs L. El nódulo tiroideo. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-1771.
2. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:901-11.
3. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid.* 2013;23(1):103-110.
4. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al.; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. AACE/ACE/AME Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules-2016 Update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39.
5. Feletti F, Mellini L, Pironi F, Carnevale A, Parenti GC. Role of the cytopathologist during the procedure of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Insights Imaging.* 2021;12(1):111.
6. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:17.
7. Ali SZ, editor. El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea, 3.ª ed. Suiza: Springer; 2023.

## ¿Es útil el dosaje de tiroglobulina en el lavado de aguja en la BAAF de tiroides y de ganglio linfático?

**Dra. Himelda Chávez-Torres**

Sí, sí es útil.

### Evidencia

Para la detección de metástasis ganglionares de cáncer de tiroides diferenciado (CTD), la citología por punción con aguja fina guiada por ecografía se ha considerado un elemento importante.<sup>1</sup> Algunas series reportan hasta un 22 % de falsos negativos, en especial, cuando hay degeneración quística.<sup>2</sup> Es por esto que se ha propuesto la medición de tiroglobulina en el lavado de la aguja de punción ganglionar bajo visión ecográfica de adenopatías sospechosas, sobre todo, porque existe la ventaja de no necesitar suspender el tratamiento supresor con hormonas tiroideas para realizar este procedimiento.<sup>2</sup>

Varios trabajos han evaluado su utilidad frente a la citología, sin embargo, cuando se combina la citología, la ecografía y el lavado de aguja, varias series de trabajos han demostrado una sensibilidad y especificidad mayor del 96 % y cercana al 100 %.<sup>1-3</sup>

### Técnica de obtención

- Se obtiene la muestra para biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) por método convencional.
- Control intraprocedimiento, por evaluación microscópica rápida *in situ*, para asegurar una muestra adecuada.
- Aspirar suero fisiológico 1 mL/ 0,5 mL.
- Colocar en vial.
- Rotular el vial con el nombre del paciente y la prueba.
- Realizar el lavado de aguja.
- Enviar para el procesamiento en un equipo estandarizado.

### Interpretación de los resultados

A lo largo de estas décadas se han propuesto varios sistemas de interpretación de los resultados, para efectos prácticos se sugiere interpretarlos de la siguiente manera:

- **PACIENTES EN ESPERA DE CIRUGÍA.** Niveles mayores que la tiroglobulina en sangre.
- **PACIENTES POSTIROIDECTOMIZADOS.** Valor mayor de 1 ng/mL.<sup>3</sup>

## Indicaciones

- Ganglios cervicales sospechosos, por ecografía, en pacientes con nódulo tiroideo positivo o sospechoso.
- Tiroidectomizados con ganglio sospechoso por ecografía.
- Neoplasias primarias múltiples y antecedente de CTD con ganglios cervicales sospechosos.<sup>3,4</sup>

## Conclusión

El dosaje de tiroglobulina en el aspirado de BAAF ganglionar en pacientes con CTD es útil.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detección de tiroglobulina en aspirados con aguja fina de masas no tiroideas en el cuello: una pista para el diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado metastásico. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;6:1401-4.
2. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Papel de la medición de tiroglobulina en biopsias por aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos cervicales en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides *Thyroid.* 1999;9(2):105-11.
3. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. El valor diagnóstico para las metástasis diferenciadas del carcinoma de tiroides de la medición de tiroglobulina (Tg) en el líquido de lavado de la biopsia por aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos del cuello se mantiene en la presencia de anticuerpos anti-Tg circulantes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1364-9.
4. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P, et al. Detección de tiroglobulina en aspirados con aguja fina de los ganglios linfáticos cervicales: una técnica para el diagnóstico del cáncer de tiroides diferenciado metastásico. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(1): 101-7.

## ¿Es importante usar algún sistema estandarizado en el reporte de la biopsia de tiroides para el manejo del nódulo tiroideo?

**Dra. Himelda Chávez-Torres**

Sí, sí es importante.

### Evidencia

En 2010, el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. publicó recomendaciones de consenso, conocidas como el sistema Bethesda, para el reporte de la citopatología de tiroides.<sup>1</sup> Este sistema consta seis categorías de diagnóstico y tiene una estimación del riesgo de cáncer dentro de cada categoría, así como recomendaciones para el manejo clínico.

El informe estandarizado permite a los citopatólogos uniformizar su interpretación y emitir informes con términos concisos, no ambiguos y que sirven para uso clínico.<sup>2-4</sup>

Desde su publicación, el sistema Bethesda ha sido ampliamente adoptado en EE. UU., Europa y América Latina, incluido Perú. Su implementación fue inmediata en 2011. Su uso, recomendado por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y otras sociedades internacionales, ha permitido mejorar la comunicación multidisciplinaria y ha proporcionado un reporte estandarizado para comparar información entre investigadores.<sup>4,8</sup>

En 2017, la actualización de este sistema incluyó la introducción de exámenes moleculares como complemento al estudio citopatológico y la reclasificación de la variante folicular del cáncer de tiroides papilar (VFCTP) encapsulada, que era considerada maligna y, en la actualidad, se considera benigna y se denomina neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP, por las siglas del inglés *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*).<sup>3,5,6</sup>

En 2023, se ha realizado la segunda actualización y comprende un mejor reporte unificado que se alinea con la terminología utilizada por la OMS. Asimismo, simplifica la nomenclatura, con una sola denominación para cada categoría diagnóstica, y el riesgo de malignidad; incluye reportes pediátricos así como nuevas pruebas moleculares y estudios de imágenes.<sup>7</sup>

En los casos de cáncer de tiroides papilar (CTP) de nódulos subcentímetro (mayores de 5 mm), se recomienda, en la medida de lo posible, incluir también la variante del cáncer papilar, debido a que las variantes agresivas (células altas, células de Hürthle y folicular) podrían tener preferentemente un manejo quirúrgico mientras que las otras variantes podrían mantenerse con vigilancia activa.<sup>9</sup>

## Sistema Bethesda 2023

Se recomienda que los informes citopatológicos contengan el riesgo de malignidad, sobre todo, en las categorías consideradas zona gris (III, IV y V).<sup>10,11</sup>

El sistema Bethesda para los informes citopatológicos de la tiroides del año 2023 se presenta en la TABLA 7.1.

**TABLA 7.1.** SISTEMA BETHESDA PARA INFORMES CITOPATOLÓGICOS DE LA TIROIDES 2023

- I. No diagnóstico
  - Solo líquido quístico.
  - Especímenes acelulares.
  - Otros (oscurecido por sangre, artefactos de coagulación, etc.).
- II. Benigno
  - Consistente con enfermedad folicular nodular (incluye nódulo adenomatoso, nódulo coloide, nódulo hiperplásico, etc.).
  - Consistente con tiroiditis crónica linfocítica (Hashimoto) en un contexto clínico adecuado.
  - Consistente con tiroiditis granulomatosa (subaguda, de Quervain).
  - Otros.
- III. Atipia de significado no determinado
  - Especificar si es atipia nuclear u otra.
- IV. Neoplasia folicular
  - Especificar si es de tipo oncocítico (células de Hürthle).
- V. Sospechoso de malignidad
  - Sospechoso de carcinoma papilar.
  - Sospechoso de carcinoma medular.
  - Sospechoso de carcinoma metastásico.
  - Sospechoso de linfoma.
  - Otros.
- VI. Maligno
  - Cáncer de tiroides papilar.
  - Cáncer de tiroides derivado de células foliculares, no anaplásico, de alto grado
  - Cáncer de tiroides medular.
  - Cáncer de tiroides indiferenciado (anaplásico).
  - Cáncer de células escamosas.
  - Cáncer con características mixtas (especificar).
  - Neoplasia metastásica (especificar de ser posible).
  - Linfoma no Hodgkin.

Tomado de Ali SZ, editor.<sup>18</sup> El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea, 3.ª ed. Suiza A: Springer; 2023.

**TABLA 7.2.** SISTEMA BETHESDA: CATEGORÍA DIAGNÓSTICA, RIESGO DE MALIGNIDAD Y RECOMENDACIONES DE MANEJO CLÍNICO DEL NÓDULO TIROIDEO

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad	Recomendaciones de manejo
• No diagnóstico	13 % (5 %-20 %)	Repetición de la BAAF con guía ecográfica
• Benigno	4 % (2 %-7 %)	Seguimiento clínico con ecografía
• Atipia de significado indeterminado	22 % (13 %-30 %)	Repetición de la BAAF, test molecular, o lobectomía diagnóstica o vigilancia activa
• Neoplasia folicular	30 % (23 %-34 %)	Test molecular, lobectomía
• Sospechoso de malignidad	74 % (67 %-83 %)	Tiroidectomía subtotal o lobectomía
• Maligno	97 % (97 %-100 %)	Tiroidectomía subtotal o lobectomía

Tomado de Ali SZ, editor.<sup>18</sup>

La categoría diagnóstica, riesgo de malignidad y recomendaciones de manejo clínico del nódulo tiroideo para adultos, según el sistema Bethesda, se presenta en la TABLA 7.2.

Asimismo, la categoría diagnóstica, riesgo de malignidad y recomendaciones de manejo clínico del nódulo tiroideo para niños, según el sistema Bethesda, se presenta en la TABLA 7.3.

La TABLA 7.4 muestra riesgos de malignidad basados en la inclusión o exclusión de la NIFTP. Si la NIFTP se excluye, el riesgo de malignidad disminuye.<sup>3,7</sup>

## Categorías diagnósticas del sistema Bethesda

### CATEGORÍA I. NO DIAGNÓSTICO (ND)

Son aquellos casos que no cumplen con los requisitos de muestra adecuada. Por ejemplo, extendidos gruesos, con mala fijación, grupos celulares mal preservados, gel precipitado, solo sangre, células extratiroideas como músculo, células respiratorias o cartilago, etc.

**TABLA 7.3.** CATEGORÍA DIAGNÓSTICA, RIESGO DE MALIGNIDAD Y RECOMENDACIONES DE MANEJO CLÍNICO DEL NÓDULO TIROIDEO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. SISTEMA BETHESDA

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad	Recomendaciones de manejo
• No diagnóstico	14 % (0 %-35 %)	Repetición de la BAAF con guía ecográfica
• Benigno	6 % (0 %-27 %)	Seguimiento clínico y ecográfico
• Atipia de significado indeterminado	28 % (11 %-54 %)	Repetición de la BAAF o resección quirúrgica
• Neoplasia folicular	50 % (28 %-100 %)	Resección quirúrgica
• Sospechoso de malignidad	81 % (40 %-100 %)	Resección quirúrgica
• Maligno	98 % (86 %-100 %)	Resección quirúrgica

Tomado de Ali SZ, editor.<sup>18</sup>

**TABLA 7.4.** SISTEMA BETHESDA: RIESGO DE MALIGNIDAD FINAL ESTIMADO, CON EXCLUSIÓN DE LA NIFTP

Categoría diagnóstica	% Disminución riesgo de malignidad excluida la NIFTP (rango)	Riesgo de malignidad final estimado excluida la NIFTP
• No diagnóstico	1,3 % (0 %-2 %)	12 %
• Benigno	2,4 % (0 %-4 %)	2%
• Atipia de significado indeterminado	6,4 % (6 %-20 %)	16%
• Neoplasia folicular	7,1 % (0,2 %-30 %)	23%
• Sospechoso de malignidad	9,1 % (0 %-40 %)	65%
• Maligno	2,6 % (0 %-13 %)	94%

Tomado de Ali SZ, editor.<sup>18</sup> NIFTP: neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar

### CRITERIOS DE MUESTRA ADECUADA

La muestra debe contener al menos 6 grupos celulares, mínimo con 10 células foliculares cada uno. Existen excepciones a este requisito y se aplican en las siguientes circunstancias especiales:

- **NÓDULOS SÓLIDOS CON ATIPIA CITOLÓGICA.** Es obligatorio reportar cualquier atipia significativa. No se requiere un número mínimo de células foliculares.
- **NÓDULOS SÓLIDOS CON INFLAMACIÓN.** Comprenden las tiroiditis (Hashimoto, granulomatosa) o el absceso tiroideo, las cuales pueden tener solo numerosas células inflamatorias. Tales casos se interpretan como benignos. No se requiere un número mínimo de células foliculares.
- **NÓDULOS COLOIDES.** Las muestras que tienen coloide de fácil identificación abundante, con células foliculares dispersas aunque tienen un número mínimo de células foliculares, incluso si los seis grupos de células foliculares no están completos se consideran benignos y adecuadas para evaluación.
- **MUESTRAS QUE TIENEN SOLO CONTENIDO QUÍSTICO.** El significado o valor clínico de un ‘no diagnóstico: solo contenido quístico’, se debe correlacionar con los hallazgos de ecografía; por ejemplo, con los quistes simples, de ser el caso debe ser considerado benigno.

De otro lado, con este mismo hallazgo, si las características ecográficas son sospechosas, se debe reportar como ‘no diagnóstico’ y recomendar repetir la BAAF, por tanto, es importante un correlato citoecográfico.

No es necesario esperar varios meses antes de repetir la BAAF.

Se considera aceptable, hasta un 4 % de casos no diagnósticos.

En centros con alto número de reportes ‘no diagnósticos’, se recomienda una BAAF ecoguiada, realizada por personal altamente experimentado y debe considerar la presencia del patólogo para la toma de muestra y/o para evaluación rápida *in situ* (ROSE, siglas del inglés *rapid on-site evaluation*).

Cada muestra de BAAF de tiroides debe ser adecuadamente evaluada, las muestras inadecuadas se reportan como ‘no diagnóstico’ (ND).<sup>11-14</sup>

## CATEGORÍA II. BENIGNO

Para que la BAAF sea evaluada como benigno requiere por lo menos de 6 grupos de células foliculares benignas y cada grupo estar compuesto por lo menos por 10 células bien preservadas, con excepción de los casos antes descritos.

El requisito del número de células foliculares está aún en discusión y esto puede llevar a repetir la BAAF en algunos pacientes, especialmente, en lesiones mixtas de riesgo bajo ecográfico o predominantemente quísticas.<sup>15</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en la clasificación de neoplasias tiroideas 2022, ha recomendado el uso del término ‘enfermedad nodular folicular’ (ENF) para referirse al espectro de entidades anteriormente denominadas como nódulo coloide, nódulo hiperplásico, nódulo adenomatoso o nódulo folicular, por lo que se recomienda su uso. Un ejemplo de reporte podría ser ‘enfermedad nodular folicular: nódulo coloide’, o solo ‘enfermedad nodular folicular’.<sup>7</sup>

## CATEGORÍA III. ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (AUS, ATYPIA OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE)

Son aquellos especímenes que contienen uno o más grupos de células con cambios heterogéneos que preocupan, pero que no son suficientes para clasificarse como neoplasia folicular, sospechosa de malignidad o maligna y que no hay la certeza de que sean cambios benignos.

La atipia puede ser nuclear y/o arquitectural o deberse a la presencia de células oncóticas, o el hallazgo de cuerpos de psamoma aislados.

- **CITOLOGÍA ATIPICA.** Comprende diferentes cambios: atipia nuclear focal; atipia nuclear extensa, pero leve; atipia de células que rodean las lesiones quísticas; células histiocitoides.
- **ARQUITECTURA ATIPICA.** Escasos grupos celulares en patrón microfolicular o macrofolicular, escaso coloide, que no son suficientes para considerarlos neoplasia folicular.
- **CITOLOGÍA Y ARQUITECTURA ATIPICAS.** Citología atípica y arquitectura atípica no son mutuamente excluyentes.
- **ATIPIA DE CÉLULAS ONCÓTICAS.** Es con frecuencia un ejemplo de extendido de células compuesto exclusivamente por células de Hürthle escasas dispersas.
- **OTRAS ATIPIAS.** Como las de células linfoides, en las que debe considerarse la toma de citometría de flujo para excluir, en especial, linfomas de bajo grado.

En centros con alto porcentaje de diagnóstico de esta categoría, se recomienda como primera medida interconsultar el caso a un centro con mayor experiencia.

Otra alternativa es la repetición, que se puede realizar de inmediato.



En series de repetición de casos indeterminados, el porcentaje de malignidad identificado es del 23 % al 48 %.

Se estima que el riesgo global de malignidad es del 5 % al 15 %. Sin embargo, existe un sesgo de selección tanto en la repetición como en los casos que van a cirugía.

#### ● RECOMENDACIONES

- Si la ecografía es de aspecto benigno y no hay otros factores de riesgo, con control repetido de BAAF benigno y/o examen molecular negativo, se recomienda no resear, y los pacientes deben pasar a vigilancia activa.
- Los pacientes con ecografía sospechosa de malignidad y prueba repetida de AUS/ el caso persiste como indeterminado. Usualmente estos pacientes pasan a cirugía; alternativamente, se pueden realizar pruebas moleculares, un campo aún en evolución y, en la actualidad, de costo alto.
- Se recomienda usar esta categoría como “último recurso”. El porcentaje debería ser menos del 10 % del total de diagnósticos citopatológicos de tiroides.<sup>3,7,12</sup>

#### CATEGORÍA IV. NEOPLASIA FOLICULAR

La definición comprende un extendido altamente celular compuesto por células foliculares en las que la mayoría están dispuestas en patrón arquitectural microfolicular con trabéculas o células aisladas.

La mayoría de los casos en la categoría neoplasia folicular consiste en células foliculares sin atipia nuclear: los núcleos son de tamaño normal y redondos, cromatina ligeramente hiper cromática, con nucléolos ausentes o poco visibles, ausencia de pseudoinclusiones intranucleares, núcleos pálidos y hendiduras nucleares.

Esta categoría incluye nódulos microfoliculares y lesiones de células de Hürthle.

En la revisión de 2017, se incluyó una modificación a los criterios diagnósticos, debido a la nueva entidad denominada NIFTP.

Se recomienda agregar un comentario mencionando que en algunos casos los cambios nucleares podrían corresponder a la VFCTP o a la NIFTP. La distinción definitiva entre estas dos entidades, se logra con el estudio de la pieza quirúrgica. En estos casos, los exámenes moleculares pueden ser útiles.<sup>3,7,16,17</sup>

#### CATEGORÍA V. SOSPECHA DE MALIGNIDAD

Se incluyen casos con algunas características de carcinoma, pero que no cumplen con todos los requisitos.

Algunos, pero no todos los casos en esta categoría aumentan la posibilidad de VFCTP o de NIFTP.<sup>3,7,8</sup>

## CATEGORÍA VI. MALIGNO

Esta categoría se usa cuando las características citomorfológicas son concluyentes para malignidad.

Se sugiere limitar el uso de las categorías de maligno a casos con características de CTP (papilas verdaderas, cuerpos de psamoma y seudoinclusiones nucleares).

En esta categoría también se reportan las siguientes neoplasias: CT de alto grado derivado de células foliculares, CT no anaplásico, CT medular, CT indiferenciado (anaplásico), carcinoma de células escamosas, carcinoma con características mixtas, neoplasia metastásica (especificar de ser posible), linfoma no Hodgkin y otros.<sup>7,15,16</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cibas ES, Ali SZ. El sistema Bethesda para informar la citopatología de la tiroides. *Tiroides*. 2009; 19(1):1159-1165.
2. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino SL, Randolph G, et al. Terminología diagnóstica y criterios morfológicos para el diagnóstico citológico de las lesiones de tiroides: una sinopsis de la Conferencia del Estado de la Ciencia de la Aspiración con aguja fina de tiroides del Instituto Nacional del Cáncer. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(6):425-37.
3. ES Cibas, SZ Ali. El sistema Bethesda 2017 para informar la citopatología de la tiroides. *Tiroides*. 2017;27 (11):1341-46.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. Directrices de gestión de la American Thyroid Association 2015 para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado: Grupo de trabajo de directrices de la American Thyroid Association sobre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado. *Tiroides*. 2016;26(1):1-133.
5. Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, et al. El impacto de la variante folicular no invasiva del carcinoma papilar de tiroides en las tasas de malignidad para la aspiración con aguja fina Categorías diagnósticas. *Tiroides*. 2015;25(9):987-92.
6. Faquin WC, Wong LQ, Afroogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, et al. Impacto de la reclasificación de la variante folicular no invasiva del carcinoma papilar de tiroides sobre el riesgo de malignidad en el sistema Bethesda para informar la citopatología tiroidea. *Cáncer Citopatol*. 2016;124(3):181-87.
7. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2023; 80(3):470-476.
8. Haugen BR. Directrices de gestión de la American Thyroid Association 2015 para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado: ¿qué hay de nuevo y qué ha cambiado? *Cáncer*. 2017;123(3):372-81.
9. Tamhane S, Gharib H. Actualización del nódulo tiroideo sobre diagnóstico y manejo. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2:17.
10. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Diagnóstico preoperatorio de nódulos tiroideos benignos con citología indeterminada. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705-15.
11. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos: un estudio de 4703 pacientes con correlaciones histológicas y clínicas. *Cáncer*. 2007;111(5):306-15.
12. Davidov T, Trooskin SZ, Shanker BA, Yip D, Eng O, Crystal J, et al. La revisión de citopatología de segunda opinión de rutina de las biopsias por aspiración con aguja fina de tiroides reduce la tiroidectomía diagnóstica. *Cirugía*. 2010;148(6):1294-9.

13. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. Un sistema de informe de ecografía para nódulos tiroideos que estratifica el riesgo de cáncer para el manejo clínico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1748-51.
14. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, et al. Papel de repetir la biopsia por aspiración con aguja fina (FNAB) en el tratamiento de los nódulos tiroideos. *Diagn Citopatol.* 2003;29(4):203-6.
15. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos. American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39.
16. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos: un estudio de 4703 pacientes con correlaciones histológicas y clínicas. *Cáncer.* 2007;111(5):306-15.
17. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Diagnóstico preoperatorio de nódulos tiroideos benignos con citología indeterminada. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705-15.
18. Ali SZ (editor). *El sistema Bethesda para informar sobre citopatología tiroidea*, 3.<sup>a</sup> ed. Suiza: Springer; 2023.

## ¿Es imprescindible contar con una adecuada toma de muestra?

**Dra. Grisnery Maquera-Torres, Dra. Himelda Chávez-Torres**

Sí, sí es imprescindible.

### Evidencia

La biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) es uno de los métodos más importantes para el estudio del nódulo tiroideo (NT) cuando está clínicamente indicado. Es el procedimiento más preciso y rentable para la evaluación del NT.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico preciso de la BAAF depende de una serie de factores que incluyen los siguientes:<sup>3,4</sup>

Habilidad del operador para abordar la lesión.

La tecnología de imágenes que acompaña la toma de muestra.

El manejo de la extensión de las láminas.

El procesamiento de las muestras en el laboratorio.

La interpretación por el citopatólogo en el microscopio.

Estos factores forman una cadena de pasos, que dependen de una adecuada toma de muestra.<sup>3,4</sup>

Cuando los nódulos tiroideos son de tamaño pequeño, menor de 1 cm, no palpables, o se encuentran ubicados posteriormente, se recomienda realizar la BAAF bajo guía ecográfica.<sup>3</sup>

Sin embargo, la recomendación actual es la de realizar preferentemente todas las tomas de BAAF con guía ecográfica, debido a que minimiza el error por toma de muestra de zona no apropiada, sobre todo, en los casos de lesiones complejas.<sup>4,5</sup>

Se recomienda seguir los pasos sugeridos en la pregunta 6.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hegedus L. Práctica clínica. El nódulo tiroideo. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
2. Decano DS, Gharib H. Epidemiología de los nódulos tiroideos. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901-11.
3. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-1965.
4. Cibas ES, Ali SZ. El sistema Bethesda 2017 para informar la citopatología de la tiroides. *Tiroides*. 2017;27(11):1341-46.
5. Nickel B, Brito JP, Barratt A, Jordan S, Moynihan R, McCaffery K. Clinicians' views on management and terminology for papillary thyroid microcarcinoma: a qualitative study. *Thyroid*. 2017;27(5):661-671.



## ¿Cuándo se deben evaluar las cuerdas vocales antes de la cirugía tiroidea?

### **Dr. Giancarlo Risco-Cabrejos**

La evaluación preoperatoria de la voz, en un paciente que será intervenido quirúrgicamente de tiroidectomía, empieza desde la primera consulta, con los datos recogidos en la anamnesis y el examen físico. Los antecedentes de alteraciones en la voz como cansancio vocal y ronquera, durante la entrevista, y otros datos como disfagia, disnea o dificultad para respirar, cirugías previas en el cuello o tórax superior, nódulo o tumores de crecimiento rápido y fijos a laringe o tráquea, son factores a tener en cuenta en la evaluación.<sup>1</sup>

Los estudios de imágenes permiten inferir la posibilidad de riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente y, en consecuencia, parálisis de la cuerda vocal, incluso sin cambios en la voz, percibidos por el evaluador durante la entrevista. Es así como la Asociación Americana de Tiroides (ATA) menciona aquellas lesiones que comprometan o se encuentre en la vecindad de la parte posterior del lóbulo tiroideo, así como aquellas que infiltren el surco traqueoesofágico o conglomerados ganglionares que infiltren el compartimiento central, el nervio laríngeo recurrente o el nervio vago. Lo cierto es que, en estudios relacionados a este aspecto, la incidencia de parálisis de la cuerda vocal en la evaluación preoperatoria del paciente es del 1 % al 6 %, y las causas más frecuentes son las lesiones malignas con compromiso invasivo local, antecedente de cirugía previa en el cuello, entre otros.<sup>1,2</sup>

No existe un consenso sobre el uso rutinario de la evaluación fibroscópica de las cuerdas vocales en todos los casos de pacientes que van a ser sometidos a tiroidectomía por la presencia de nódulos o tumores en la tiroides. La incidencia de parálisis de la cuerda vocal asintomática en un paciente previamente no operado es extremadamente baja (0,41 %), por lo que el uso de evaluación fibroscópica de las cuerdas vocales debe reservarse ante la presencia de ciertos factores asociados.<sup>1,3</sup>

Es así que algunos estudios han relacionado a la presencia de parálisis de la cuerda vocal preoperatoria a factores como la edad (35-89 años, media  $66 \pm 15$  años;  $p < 0,001$ ), nódulo mayor o igual de 3,5 cm, presencia de disfonía o ronquera y antecedente de cirugía de cuello previa.<sup>2,4</sup>

Por lo que es recomendable realizar una evaluación preoperatoria de las cuerdas vocales mediante fibroscopia flexible ante la presencia de síntomas vocales (como ronquera o disfonía), síntomas compresivos (disnea o disfagia), nódulo o tumor de tiroides mayor de 3 a 4 cm, evidencia

ecográfica de extensión extratiroidea, nódulo tiroideo ubicado en el margen posterior de la glándula tiroides, sospecha ecográfica de metástasis en el compartimiento central y antecedente de cirugía previa en el cuello o tórax.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 ATA management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The ATA guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016 [citado el 4 de septiembre de 2023];26(1):1-133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/>
2. Maher DI, Goare S, Forrest E, Grodski S, Serpell JW, Lee JC. Routine preoperative laryngoscopy for thyroid surgery is not necessary without risk factors. *Thyroid* [Internet]. 2019 [citado el 4 de septiembre de 2023];29(11):1646-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333068/>
3. Lang BH-H, Chu KK-W, Tsang RK-Y, Wong KP, Wong BY-H. Evaluating the incidence, clinical significance and predictors for vocal cord palsy and incidental laryngopharyngeal conditions before elective thyroidectomy: Is there a case for routine laryngoscopic examination? *World J Surg* [Internet]. 2014 [citado el 4 de septiembre de 2023];38(2):385-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065418/>
4. Xiao Y, Wu Z, Ruan S, Xiong Y, Huang T. Development and validation of the nomogram for predicting preoperative vocal cord palsy in thyroid cancer patients. *Gland Surg* [Internet]. 2021 [citado el 4 de septiembre de 2023];10(2):541-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708537/>
5. Kay-Rivest E, Mitmaker E, Payne RJ, Hier MP, Mlynarek AM, Young J, et al. Preoperative vocal cord paralysis and its association with malignant thyroid disease and other pathological features. *J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2015 [citado el 4 de septiembre de 2023];44(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362432/>

## ¿Cuándo deben considerarse imágenes complementarias y cuáles?

**Dr. Pavel Pino-Godoy**

La ultrasonografía de alta resolución es actualmente la modalidad de estudio por imagen de elección para evaluar el nódulo tiroideo (NT), porque tiene mejor sensibilidad y especificidad para diferenciar entre los nódulos benignos y malignos. Asimismo, es muy importante en la evaluación preoperatoria de los grupos ganglionares cervicales. De acuerdo con la guía de manejo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) revisada en 2015,<sup>1</sup> no se recomienda el uso rutinario de modalidades alternativas de imágenes como tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), en la evaluación del NT y en el cáncer de tiroides diferenciado (CTD). Sin embargo, la TC y RM pueden ser preferibles en algunos entornos clínicos porque proporcionan información anatómica adicional sobre las estructuras cervicales circundantes, incluida la glándula tiroides.<sup>2,3</sup>

En el CTD, las imágenes juegan un papel importante en la estadificación preoperatoria, la planificación quirúrgica y la vigilancia después del tratamiento y en casos de sospecha de recurrencia locorregional.

Por lo tanto, la predicción preoperatoria precisa de extensión extratiroidea (EET) puede ayudar a los cirujanos a determinar una estrategia de manejo quirúrgico adecuada para reducir el riesgo de reoperación.

La ecografía es la modalidad de imagen preferida para la detección y el diagnóstico preoperatorios del CTD. Sin embargo, tiene limitaciones para evaluar estructuras anatómicas profundas del cuello y, por lo tanto, limitaciones en la evaluación de enfermedad con EET.<sup>4,5</sup> Por otra parte, la evaluación ecográfica puede ser operador dependiente.

El CTD invasivo ocurre en el 10 % al 15 % de los pacientes.<sup>1</sup> Los pacientes con CTD con EET tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>5</sup> La tasa de supervivencia a 15 años de los pacientes con CTD y EET es significativamente menor que la de los pacientes sin EET.<sup>5,6</sup> Para estos pacientes, las imágenes transversales mejoradas con contraste como la TC y RM podrían ser fundamentales para delinear con precisión la extensión de la invasión extratiroidea<sup>1,7</sup> como complemento de la ecografía.

En un estudio de revisión se encontró siete guías<sup>8</sup> que recomiendan el uso preoperatorio de estudios de imágenes transversales del cuello, TC o RM con contraste intravenoso como complemento de la ecografía en casos de sospecha clínica de enfermedad avanzada, incluidos



tumores primarios invasivos al tracto aerodigestivo y vascular o metástasis voluminosos múltiples clínicamente evidentes.<sup>9</sup>

Un estudio informó que la TC con contraste tenía una excelente especificidad pero una baja sensibilidad para evaluar la EET.<sup>10</sup>

La RM tiene una resolución superior de los tejidos blandos y el medio de contraste a base de gadolinio, sin radiación, no retrasa y no interfiere la futura administración de yodo radioactivo. Sin embargo, la RM es más costosa y consume más tiempo que la ecografía y la TC, y no demuestra un mejor rendimiento en la evaluación de la EET en comparación con la TC.<sup>6</sup> Por el contrario, se prefiere la TC porque se asocia a un menor riesgo de artefactos de movimiento respiratorio, un tiempo de exploración más corto y una resolución más alta.

La RM y la TC tienen grados similares de precisión para predecir la invasión local del esófago, la tráquea y el nervio laríngeo recurrente.<sup>11,12</sup> El rango de exploración de la TC o la RM debe extenderse desde la base del cráneo hasta el mediastino superior del arco aórtico<sup>13</sup> para definir con precisión el borde inferior de la enfermedad y evaluar las variaciones anatómicas que podrían influir significativamente en la planificación quirúrgica.<sup>8</sup> Asimismo, son útiles para evaluar las metástasis ganglionares en el espacio retrofaríngeo y el mediastino superior que no pudieron ser evaluadas por ecografía.

Por lo tanto, en el momento del diagnóstico, cuando hay sospecha clínica de tumores primarios localmente invasivos, con signos y síntomas característicos como disfagia progresiva, disnea, hemoptisis, disfonía, parálisis de las cuerdas vocales, agrandamiento rápido del tumor y/o fijación masiva a las estructuras de las vías aerodigestivas o del cuello, se debe solicitar TC y/o RM.

Asimismo, se debe solicitar TC o RM, en casos donde la evaluación ecográfica del tumor primario, muestra EET o extensión capsular posterior o cuando la evaluación ecográfica no proporciona información adecuada de invasión retrotraqueal o mediastínica. Por otra parte, permite delinear la extensión tumoral extraganglionar o metástasis ganglionares múltiple o voluminosa y/o extensión extraganglionar que afectan regiones como las del mediastino, ¿infraclavicular, retrofaríngeo o parafaríngeo.

La RM es un estudio complementario que proporciona información anatómica mejorada para la evaluación del tracto aerodigestivo y está indicado cuando la TC no es concluyente.

La ATA 2015 recomienda el uso preoperatorio de estudios de imágenes transversales (TC, RM) con contraste intravenoso como un complemento de la ecografía en los pacientes con sospecha clínica de enfermedad avanzada, incluido el tumor primario invasivo, o ganglios linfáticos múltiples o voluminosos clínicamente evidentes. Guías internacionales coinciden en las recomendaciones con respecto a las indicaciones de solicitar TC y RM.

## Conclusión

La TC y la RM son modalidades de imagen alternativas en la evaluación del CTD debido a su menor sensibilidad y especificidad en la detección y caracterización de NT que la ecografía.

No se recomienda TC y RM como evaluación preoperatoria de rutina en CTD.

Se debe solicitar TC y/o RM, en casos con signos y síntomas característicos de CTD localmente avanzado, con EET, o con enfermedad metastásica ganglionar clínicamente evidente, múltiple o voluminosa y/o extensión extraganglionar, como complemento a la ecografía.

El conocimiento preoperatorio preciso de la enfermedad con EET puede ayudar a los cirujanos a determinar una estrategia de manejo quirúrgico adecuada para evaluar la reseccabilidad del tumor y realizar la estadificación preoperatoria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thyroid Association. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
2. Seo YL, Yoon DY, Lim KJ, Cha JH, Yun EJ, Choi CS, et al. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? *Am J Roentgenol*. 2010;195:W240-4.
3. Kim H, Kim JA, Son EJ, Youk JH, Chung TS, Park CS, et al. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2014;12:544-8.
4. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011;121:487-91.
5. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. Ultrasonography-based thyroidal and perithyroidal anatomy and its clinical significance. *Korean J Radiol*. 2015;16:749-66.
6. Takashima S, Takayama F, Wang J, Kobayashi S, Kadoya M. Using MR imaging to predict invasion of the recurrent laryngeal nerve by thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2003;180:837-842.
7. Hoang JK, Branstetter BF 4th, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging*. 2013;13:128-139.
8. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol*. 2021;22(5):840-860.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, thyroid carcinoma. Nccn.org website. [Accessed January 22, 2020].
10. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015;25:3-14.
11. Seo YL, Yoon DY, Lim KJ, Cha JH, Yun EJ, Choi CS, et al. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? *Am J Roentgenol*. 2010;195:W240-4.
12. Takashima S, Takayama F, Wang J, Kobayashi S, Kadoya M. Using MR imaging to predict invasion of the recurrent laryngeal nerve by thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2003;180:837-842.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, thyroid carcinoma. Nccn.org website. [Accessed January 22, 2020].



## ¿El uso de pruebas moleculares podría aumentar la precisión diagnóstica en la clasificación del nódulo tiroideo?

**Dra. Himelda Chávez-Torres, Dra. Grisnery Maquera-Torres**

Sí, sí aumentaría la precisión.

### Evidencia

Hasta un 30 % de los nódulos tiroideos (NT) muestran citológicas indeterminadas (Bethesda III o IV). Las cirugías diagnósticas únicamente demuestran malignidad en el 15 % al 35 % de los pacientes. Esto hace que se requiera de una herramienta de mayor precisión para determinar benignidad o malignidad del NT con citología indeterminada.

Entre las diferentes pruebas moleculares disponibles están Afirma, Thyroseq, ThyGenXTM, ThyraMIRTM, y RosettaGx Reveal.

En los casos indeterminados, para tomar decisiones de manejo (cirugía), las pruebas con más datos disponibles son el Afirma Class-expression Classifier, el panel de siete genes de mutaciones y reordenamiento y la inmunohistoquímica con galectina-3.

El ensayo de Afirma (167 genes) evalúa la presencia de un patrón genético benigno. Tiene alta sensibilidad (92 %) y valor predictivo negativo (VPN) del 93 %, pero muestra un valor predictivo positivo (VPP) bajo y especificidad baja (del 48 % al 53 %). Un test benigno predice riesgo bajo de malignidad, pero los NT clasificados como benignos tienen un riesgo de malignidad cercano al 5 %.

El panel de siete genes evalúa mutaciones puntuales de los genes *BRAF*, *NRAS*, *HRAS* y *KRAS* y, además, los reordenamientos *RET/PTC* y *PAX8/PPARγ*. Tiene alta especificidad, del 86 % al 100 %, y VPP del 84 % al 100 %, pero baja sensibilidad, del 44 % al 100 %.

Esta es un área en desarrollo y se están estudiando otros marcadores. Sin embargo, ningún ensayo disponible puede confirmar o descartar malignidad en el 100 % de los casos indeterminados.

Se necesitan datos a largo plazo para confirmar la utilidad de estos marcadores.

Las pruebas moleculares son costosas y en la decisión para el manejo de un NT indeterminado se deben considerar otros factores como características ultrasonográficas, tamaño del NT, preferencia del paciente y la posibilidad de seguimiento.

En la actualidad, las pruebas moleculares son un complemento al estudio citopatológico de la biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) y la ultrasonografía.

## Recomendaciones

El uso de pruebas moleculares podría incrementar la precisión diagnóstica en la clasificación de los NT en los siguientes casos:

- En nódulos benignos por citología (Bethesda II), en los que las características ecográficas sean altamente sospechosas (discordancia entre pruebas complementarias).
- En nódulos con citología indeterminada (Bethesda III y IV), para tratar de mejorar el diagnóstico y reclasificarlos como probablemente benignos o malignos.
- En nódulos malignos (Bethesda V y VI), en los que se pretende que las características moleculares guíen la extensión quirúrgica.

En la actualidad, existen varios paneles moleculares que incluyen el diagnóstico de la mayoría de las mutaciones implicadas en el cáncer de tiroides, pero hasta el momento su uso en Perú es limitado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impacto de las pruebas mutacionales en el diagnóstico y manejo de pacientes con nódulos tiroideos citológicamente indeterminados: un análisis prospectivo de 1056 muestras de FNA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390-3397.
2. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, et al. Análisis de expresión de galectina-3 en la selección quirúrgica de nódulos tiroideos foliculares con citología de aspiración con aguja fina indeterminada: un estudio prospectivo multicéntrico. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):543-549.
3. Franco C, Martínez V, Allamand JP, et al. Marcadores moleculares en la biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides: un estudio prospectivo. *Aplique Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(3):211-215.
4. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, et al. Experiencia clínica multicéntrica con el clasificador de expresión génica Afirma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):119-125.
5. Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, et al. Amplia variación interinstitucional en el rendimiento de un clasificador molecular para nódulos tiroideos indeterminados. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3996-4001.
6. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, et al. El impacto de la detección de mutaciones protooncogénicas en muestras citológicas de nódulos tiroideos mejora la precisión diagnóstica de la citología. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1365-1369.
7. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Pruebas moleculares de mutaciones para mejorar el diagnóstico de aspiración con aguja fina de los nódulos tiroideos. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2092-2098.
8. Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB, et al. Las pruebas moleculares centralizadas para detectar mutaciones genéticas oncogénicas complementan el diagnóstico citopatológico local de los nódulos tiroideos. *Tiroides.* 2014;24(10):1479-1487.
9. Chiganer G, Ghersevich S, Sánchez A. Biología molecular en el cáncer de tiroides. *Rev Méd Rosario.* 2011;77:147-156.
10. López Rojo I, Gómez Valdazo A, Gómez Ramírez J. Current use of molecular profiling for indeterminate thyroid nodules. *Cir Esp (Engl Ed).* 2018;96(7):395-400.

## ¿Cuándo se puede utilizar la vigilancia activa en el cáncer de tiroides?

**Dra. Laura Luna-Victorio**

### Vigilancia activa

La vigilancia activa de pacientes con microcarcinoma de tiroides papilar (MCTP) de riesgo bajo se inició en Japón, en el Hospital Kuma (1993) y en el Instituto del Cáncer del Hospital de Tokio (1995). En el Hospital Kuma, es el tratamiento de primera línea para pacientes con MCTP de riesgo bajo. Sin embargo, la adopción de esta directiva requirió aproximadamente 20 años y no fue universalmente aceptada por todos los médicos del Hospital Kuma. Entre 1993 y 1997, la proporción de pacientes que optó por la vigilancia activa fue del 30 %, aumentó gradualmente con el tiempo y alcanzó el 88 % después de 2014. Fue incluido en las guías clínicas de Japón, en 2010, y en EE. UU., en 2015.<sup>6</sup>

### DEFINICIÓN

Es el seguimiento del cáncer primario sin realizar cirugía u otros tratamientos más intensivos. A los pacientes se les puede ofrecer cirugía curativa cuando ocurre la progresión. Esto difiere de la observación (*watchful waiting*) que, por lo general, implica una observación menos intensiva y manejo de síntomas en personas que normalmente no son candidatas para el tratamiento curativo.

### VIGILANCIA ACTIVA EN EL MCTP DE RIESGO BAJO

Miyauchi e Ito,<sup>6</sup> publicaron el resumen de los conocimientos adquiridos de los estudios japoneses sobre la vigilancia activa del MCTP de riesgo bajo. Estos son los siguientes:

- La mayoría permanece inactiva o crece muy lentamente. Algunos disminuyen de tamaño con el tiempo.
- Ninguno de los pacientes mostró metástasis a distancia o murió durante la vigilancia activa hasta la publicación de este documento.
- Ninguno de los pacientes que se sometió a cirugía después de la detección de signos de progresión mostró recurrencia que amenazara la vida ni murió por cáncer de tiroides (CT).
- A diferencia del CT papilar, los MCTP de riesgo bajo en personas de la tercera edad, son menos probable que progresen.
- Aunque una pequeña porción de MCTP crece durante la gestación, no es demasiado tarde realizar la cirugía después del parto.

- La incidencia de eventos adversos, como la parálisis del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo, es significativamente más frecuente en los sometidos a cirugía inmediata que en aquellos que siguieron vigilancia activa, aun cuando los que realizaron la cirugía fueron cirujanos expertos en cirugía de tiroides.
- Los costos médicos de la cirugía inmediata seguida de 10 años de manejo postoperatorio son 4,1 veces mayor que el costo total de la vigilancia activa durante 10 años.
- La probabilidad de vida estimada de progresión de la enfermedad está inversamente correlacionada con la edad de presentación.

### CONTRAINDICACIONES

Miyauchi e Ito<sup>6</sup> y Araque y col.<sup>1</sup> señalaron como contraindicaciones para la vigilancia activa del MCTP los signos de riesgo alto y las características que hacen que la vigilancia activa no sea adecuada. Estas contraindicaciones se muestran en la TABLA 12.1.

La multiplicidad tumoral y los antecedentes familiares de CT diferenciado no se consideran contraindicaciones.

La supresión leve de TSH (TSH sérica normal-baja) aún es controversial.

La cirugía después del parto para pacientes con MCTP que se agrandan durante el embarazo todavía es posible.

### IMPLEMENTACIÓN DE LA VIGILANCIA ACTIVA

La vigilancia activa se realiza con seguimiento ecográfico cada 6 meses, luego cada 12 meses o mayor tiempo. Se miden tres dimensiones del tumor. Se evalúa el diámetro mayor, un aumento de 3 mm o más se considera agrandamiento, el que puede operarse o seguir con vigilancia hasta crecer 13 mm.<sup>3</sup>

Por otro lado, Araque y col.<sup>1</sup> recomiendan que se debe considerar la transición de la vigilancia activa a la cirugía cuando el tamaño de un nódulo tiroideo aumenta en su mayor dimensión en

**TABLA 12.1.** CONTRAINDICACIONES DE LA VIGILANCIA ACTIVA EN EL MICROCARCINOMA DE TIROIDES PAPILAR

Categorías	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Signos de alto riesgo</li> </ul>	Presencia de nódulos metastásicos y/o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Signos o síntomas de invasión del nervio laríngeo recurrente o tráquea. Citología con alto grado de malignidad (ej. cáncer variante de célula alta y pobremente diferenciado).
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Características que hacen que la vigilancia activa no sea adecuada</li> </ul>	Tumores adjuntos a la tráquea. Tumores localizados en la ruta del nervio laríngeo recurrente.

3 mm o más desde la medición inicial, en los casos metaganglionar o cuando el volumen del tumor aumenta en el 50 % en las mediciones tridimensionales.

En el estudio realizado por Ito y col.<sup>4</sup> se recomienda examinar cuidadosamente el ángulo formado por la superficie del tumor y el cartílago traqueal. Los ángulos agudos son adecuados para la vigilancia activa mientras que los ángulos obtusos requieren tratamiento quirúrgico por mostrar mayor adherencia a la tráquea.

En los estudios sobre la elección del paciente por la vigilancia activa o la cirugía, se evidencia que la mayoría elige la vigilancia activa, que está influenciada por el uso de cartillas de explicación con esquemas y letras.<sup>2,7</sup> Asimismo, se determinó que la indicación médica puede estar influenciada por factores no clínicos, como la preferencia del médico o su especialidad.<sup>5</sup>

### Conclusiones

- Los datos acumulados durante 25 años han demostrado claramente la seguridad y la superioridad de la vigilancia activa sobre la cirugía inmediata para pacientes con MCTP de riesgo bajo, debido a que la mayoría siguen siendo pequeños y la cirugía de rescate todavía es factible después de la detección de la progresión. Por lo anterior, la vigilancia activa debe ser la gestión de primera línea para los casos de MCTP de riesgo bajo.
- La vigilancia activa evita los eventos adversos de la cirugía.
- La vigilancia activa es segura y menos costosa que la cirugía inmediata.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araque KE, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2020;52(8):562-577.
2. Brito JP, et al. Thyroid cancer treatment choice: a pilot study of a tool to facilitate conversations with patients with papillary microcarcinomas considering treatment options. *Thyroid.* 2018;28(10):1325-1331.
3. Ito Y, Miyauchi A. Active Surveillance as First-Line Management of papillary microcarcinoma. *Annual Rev Med.* 2018;70:4.1-4.11.
4. Ito Y et al. Revisiting low-risk thyroid papillary microcarcinomas resected without observation: was immediate surgery necessary? *World J Surg.* 2016;40(3):523-8.
5. McDow AD, et al. Factors associated with physicians' recommendations for managing low-risk papillary thyroid cancer. *Am J Surg.* 2022;222(1):111-118.
6. Miyauchi A, Ito Y. Conservative surveillance management of low risk papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2019;48:215-226.
7. Sawka A, et al. A prospective mixed-methods study of decision-making on surgery or active surveillance for low-risk papillary. *Thyroid.* 2020;30(7):999-1007.





## ¿Cuándo está indicada la hemitiroidectomía?

### Dr. Víctor Tejada-Pérez

La incidencia del cáncer de tiroides (CT) está en aumento desde hace tres décadas en ambos sexos y en todas las edades,<sup>1-3</sup> sin embargo, la tasa de mortalidad permanece estable.<sup>4,5</sup> El estándar de atención para el CT bien diferenciado es la tiroidectomía total (TT) y el tratamiento adyuvante con yodo radioactivo (RAI), con tasas de supervivencia general a 10 años del 96 % al 98 %<sup>4,5</sup> conlleva a la necesidad de suplemento hormonal de por vida.

Complicaciones de la TT como daño del nervio laríngeo recurrente, sangrado e hipoparatiroidismo contribuyen a la morbilidad relacionada a la cirugía y a la disminución de la calidad de vida.<sup>6,7</sup> La mayoría de los pacientes con CT bien diferenciado tienen un riesgo bajo de recurrencia en el momento del diagnóstico y deberían esperar una expectativa de vida normal.

Grandes estudios de cohortes<sup>7-10</sup> no muestran beneficios de supervivencia ni diferencias en las tasas de recurrencia entre la TT seguida de RAI y la hemitiroidectomía (HT) para el CT bien diferenciado de riesgo bajo.

Durante las últimas dos décadas, las guías han recomendado una terapia menos agresiva para el cáncer de riesgo bajo y un enfoque más personalizado para el tratamiento del CT en general. La Asociación Americana de Tiroides (ATA)<sup>11</sup> y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan la HT como una opción de tratamiento quirúrgico aceptable para el CT de riesgo bajo menor de 4 cm.<sup>11-13</sup>

Dado este cambio en los paradigmas de tratamiento, un número cada vez mayor de pacientes se someten a HT en lugar de TT como tratamiento quirúrgico primario del CT, sin embargo, el alcance de la cirugía inicial debe individualizarse para cada paciente y debe basarse en una combinación de factores como las siguientes:

- Características de las imágenes del nódulo tiroideo (NT).
- Resultados de la citología (BAAF).
- Pruebas moleculares.
- Terapia de reemplazo hormonal.
- Síntomas locales.
- Antecedentes personales o familiares de CT.

- Síndromes hereditarios.
- Presencia de enfermedad tiroidea autoinmune.
- Presencia de NT contralaterales.

La HT implica la extirpación de todo el lóbulo tiroideo comprometido y el istmo, con o sin extirpación de los ganglios linfáticos centrales del cuello.

Es esencial una disección meticulosa para la preservación de las glándulas paratiroides y la protección del nervio laríngeo recurrente. No se recomienda la extirpación parcial del lóbulo tiroideo comprometido para el tratamiento de los NT o los CT bien diferenciado.

El tamaño en las imágenes es una consideración importante al momento de determinar la cirugía de tiroides apropiada. Las guías de CT de la ATA y la NCCN recomiendan considerar la HT para nódulos menores de 4 cm sin otras características preocupantes.

Los nódulos que parecen tener evidencia radiológica de extensión extratiroidea (EET) o invasión a estructuras adyacentes sugieren un mayor riesgo de enfermedad agresiva y recurrencia local. En estos casos, es importante considerar una TT como cirugía inicial. Si se sospecha EET antes de la operación, la HT puede no ser la mejor opción, y la recomendación de una TT podría obviar la necesidad de una segunda cirugía.

Si la histopatología confirma la EET microscópica o macroscópica después de la HT, se consideraría de riesgo intermedio-alto de recurrencia, y completar la tiroidectomía con o sin ablación con RAI puede estar indicada en el postoperatorio.

Las imágenes de los compartimentos de los ganglios linfáticos centrales y laterales del cuello son esenciales en la evaluación de los NT.<sup>14</sup> La modalidad de imagen preferida es la ecografía. Se deben realizar biopsias de los ganglios linfáticos patológicos centrales (nivel VI) o laterales (niveles II-V) y se deben obtener la medición de tiroglobulina en el lavado de la aguja. Los ganglios metastásicos indican enfermedad más avanzada y la necesidad de TT con disección adecuada de los ganglios linfáticos de los compartimentos afectados.

El sistema Bethesda para la BAAF de tiroides estableció un sistema de notificación estandarizado que se actualizó en 2023. Las guías de CT ATA 2015 favorecen una HT para los NT solitarios con citología indeterminada Bethesda III o IV.<sup>11</sup>

Se puede considerar la TT en pacientes con enfermedad nodular bilateral, o con comorbilidades médicas significativas o en los que prefieren la TT para evitar una segunda operación, si el nódulo indeterminado es malo y se recomiende una tiroidectomía de compleción.

Las pautas de NCCN 2020, por otro lado, ofrecen una TT o HT como opciones de tratamiento para el CT papilar comprobado por biopsia, si el tamaño del nódulo es menor de 4 cm, con ausencia de ganglios linfáticos cervicales, sin metástasis a distancia y sin ETE o exposición previa a la radiación.<sup>13</sup>

- **PRUEBAS MOLECULARES PREOPERATORIAS.** Los resultados de las pruebas moleculares preoperatorias que influyen en la extensión de la cirugía son muy controvertidos.
- **MUTACIONES.** La mutación *BRAFV<sup>600E</sup>* es común hasta en el 60 % de los CT papilares.<sup>15-17</sup> La mutación *BRAFV<sup>600E</sup>* no se asoció con un mayor riesgo de recurrencia, respuesta a la terapia o mortalidad. Por el contrario, las mutaciones del promotor *TERT*, solas o en combinación con mutaciones *BRAFV<sup>600E</sup>*, predicen un riesgo alto de recurrencia o un curso de la enfermedad más agresivo. Por lo tanto, se recomienda la TT si estas mutaciones están presentes.<sup>15,17-19</sup>

Estos resultados se basaron en estudios retrospectivos de pacientes previamente tratados.<sup>15-19</sup> Se necesitarán más estudios prospectivos para dilucidar el papel de estos marcadores genéticos en la estratificación de riesgo y el manejo de los pacientes con CT diferenciado.

- **TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.** Una de las razones por las que los pacientes prefieren la HT es para evitar una terapia de reemplazo de hormona tiroidea en el postoperatorio. Los estudios de pacientes con HT informan tasas variables de necesidad de reemplazo postoperatorio de hormonas tiroideas, que van del 23 % al 73 %.<sup>20-23</sup>

Ha et al. informaron una tasa de eutiroidismo del 50,3 % sin reemplazo de hormona tiroidea al año de la operación. Los pacientes que se mantuvieron con éxito sin tratamiento eran en su mayoría hombres, tenían niveles más bajos de TSH antes de la operación y tenían una histología parenquimatosa normal de la glándula tiroidea.

- **ANTICUERPOS ANTITIROPEROXIDASA (AcTPO).** Los AcTPO se asocian con una mayor probabilidad de necesitar una terapia de reemplazo de hormona tiroidea postoperatoria. Lee et al. informaron que el 78 % de los pacientes con TSH preoperatoria mayor de 2,5 y AcTPO positivos necesitaron reemplazo hormonal en comparación con solo el 7 % de los pacientes que tenían niveles de TSH menor de 2,5 y AcTPO negativos.
- **VOLUMEN DEL LÓBULO TIROIDEO REMANENTE AJUSTADO POR EL ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL.** Wilson y col. informaron que este volumen contribuye significativamente a la necesidad postoperatoria de terapia de reemplazo de hormona tiroidea. La relación entre el volumen remanente y el área de superficie corporal fue mayor en los que no requerían hormona tiroidea (3,72 mL/m<sup>2</sup>) que en los que sí requerían suplementos de hormona tiroidea (2,99 mL/m<sup>2</sup>).
- **HALLAZGOS EN EL LÓBULO TIROIDEO CONTRALATERAL.** Si el lóbulo contralateral contiene nódulos, entonces esos nódulos también deben evaluarse antes de la operación, para tomar una decisión integral con respecto a la cirugía adecuada.
- **VIGILANCIA.** Es importante una discusión detallada con el paciente sobre la vigilancia. Aquellos con nódulos bilaterales necesitarán imágenes de vigilancia postoperatoria más frecuentes. Esto puede aumentar la ansiedad de los pacientes, así como aumentar el costo del seguimiento a largo plazo.

- **FACTORES DE RIESGO ALTO ESPECÍFICOS DEL PACIENTE.** Hay que evaluar también estos factores. Los niños o personas con antecedentes de radiación en el cuello o CT familiar tienen un mayor riesgo de CT. En estos casos se prefiere una TT.<sup>11,24</sup>
- **ESTADO DE SALUD GENERAL Y RIESGO QUIRÚRGICO.** Los pacientes de comunidades remotas o rurales pueden preferir la TT como su operación inicial si el acceso a un cirujano de tiroides de alto volumen requiere viajes distantes.
- **RIESGOS ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO.** También son una consideración importante. La HT se asocia tradicionalmente con tasas más bajas de hipoparatiroidismo.<sup>25</sup>

Las tasas de complicaciones generales y específicas del procedimiento son más bajas si la cirugía de tiroides la realiza un cirujano de alto volumen.<sup>26</sup>

En 2019, Nicholson y col.<sup>27</sup> informaron que los resultados quirúrgicos para los pacientes sometidos a HT, TT y tiroidectomía de compleción fueron comparables, incluido el hematoma que requirió reintervención, la formación de seroma, la parálisis temporal de las cuerdas vocales y el hipoparatiroidismo temporal.

En el grupo de TT, el hipoparatiroidismo se presentó con tasas del 1,7 % al 7,7 %. Las tasas para el hipoparatiroidismo postoperatorio temporal y permanente después de TT son del 1,6 % al 53,6 % y del 0,2 % al 9,3 %, respectivamente.

Se ha demostrado que el hipoparatiroidismo después de la tiroidectomía se correlaciona con una disminución en la supervivencia general, incluso en pacientes que se sometieron a cirugía por enfermedad tiroidea benigna.

Explorar las preferencias de los pacientes antes de la operación y evaluar su comprensión de lo que implica cada opción en términos de los seguimientos clínico, bioquímico y radiológico y la posible necesidad de una intervención quirúrgica adicional es vital. Es importante que los pacientes comprendan que, incluso si el plan preoperatorio es proceder con una HT, existen hallazgos intraoperatorios y posoperatorios que pueden requerir la conversión a una TT.

En un estudio de pacientes con CT de riesgo bajo, el paciente promedio prefería la HT a la TT siempre que la probabilidad de necesitar una segunda cirugía después de la HT inicial se mantuviera por debajo del 30 % y el riesgo de CT fuera bajo, aunque no sea cero.<sup>28</sup>

### **Revisión sistemática y metaanálisis de la HT vs. la TT para el CT T1-2 N0 bien diferenciado**

Se identificaron un total de diez artículos elegibles. Todos fueron series de cohortes observacionales, que representan un total de 23 134 pacientes, de los cuales 17 699 estaban disponibles para metaanálisis. Seis estudios incluyeron pacientes que tenían TT seguido de tratamiento con RAI.

Las tasas de recurrencia después de HT para el tratamiento de CT bien diferenciado T1-2N0 fueron similares a las de TT±RAI, con una menor incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento.<sup>29</sup>

## Conclusiones

La HT es una buena opción de tratamiento para muchos CT de riesgo bajo y se asocia con una cirugía menos extensa, menores tasas de complicaciones quirúrgicas y un menor riesgo de astenia postoperatoria en pacientes adecuadamente seleccionados.

Es importante asegurarse de que se haya realizado una evaluación preoperatoria adecuada y que no solo se discuta el plan quirúrgico a corto plazo, sino también los problemas a largo plazo relacionados con la terapia hormonal, la vigilancia, la necesidad de cirugía adicional y el seguimiento. La capacidad de predecir la recurrencia y la calidad de vida.

Involucrar al paciente en la discusión con el equipo multidisciplinario sobre las opciones de tratamiento adecuadas es una excelente manera de abordar todos estos problemas antes de la operación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388:2783-2795.
2. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015;136:2187-2195.
3. Lubitz CC, Sosa JA. The changing landscape of papillary thyroid cancer: Epidemiology, management, and the implications for patients. *Cancer*. 2016;122:3754-3759.
4. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall survival of papillary thyroid carcinoma in patients: a single-institution long-term follow-up of 5897 patients. *World J Surg*. 2018;42: 615-622.
5. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (accessed on 2 September 2020).
6. Sawant R, Hulse K, Sohrabi S, Yeo JCL, Pal K, Gibb FW, et al. The impact of complete thyroidectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45:1171-1174.
7. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival. *Ann Surg*. 2014;60:601-605.
8. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011;33:645-649.
9. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2010;136:1055-1061.
10. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:81-89.
11. 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* 2015; 26: 1-133.
12. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle RM. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2011;75: 112-119.

13. Haddad RI, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Thyroid Carcinoma; NCCN: Plymouth, PA, USA. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf) (accessed on 2 September 2020).
14. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. For the American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid*. 2015;25:3-14.
15. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2017, 24, 41-52.
16. Xue S, Zhang L, Wang P, Liu J, Yin Y, Jin M, et al. Predictive factors of recurrence for multifocal papillary thyroid microcarcinoma with BRAFV600E mutation: a single center study of 1,207 Chinese patients. *Front Endocrinol*. 2019;10:407.
17. Chen Y, Sadow PM, Suh H, Lee KE, Choi JY, Suh YJ, et al. BRAFV600E is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26:248-255.
18. Trybek, T, Walczyk A, Gajsiór-Perczak D, Palyga I, Mikina E, Kowalik A, et al. Impact of BRAF V600E and TERT promoter mutations on response to therapy in papillary thyroid cancer. *Endocrinol*. 2019; 160:2328-2338.
19. Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of coexistent BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid*. 2017;27:651-660.
20. Ha TK, Kim DW, Park HK, Lee YJ, Jung SJ, Baek HJ. Factors influencing the successful maintenance of euthyroidism after lobectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: A single-center study. *Endocr Pract*. 2019;25:1035-1040.
21. Cox C, Bosley M, Southerland LB, Ahmadi S, Perkins J, Roman SA, et al. Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: Can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines? *Surgery*. 2018;163:75-80.
22. Lee HY, Seok J, Rho Y-S, Ahn S-H. Prediction of thyroid hormone supplementation after thyroid lobectomy. *J. Surg. Res*. 2015, 193, 273-278.
23. Wilson M, Patel A, Goldner W, Baker J, Sayed Z, Fingeret AL. Postoperative thyroid hormone supplementation rates following thyroid lobectomy. *Am J Surg*. 2020;220(5):1169-1173.
24. Lorenz E, Scholz-Kreisel P, Baaken D, Pokora R, Blettner M. Radiotherapy for childhood cancer and subsequent thyroid cancer risk: A systematic review. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:1139-1162.
25. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil, E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3844-3852.
26. Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent Hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and haematoma following thyroidectomy: Analysis of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS). *Langenbeck's Arch Surg*. 2019;404:421-430.
27. Nicholson KJ, Teng CY, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Completion thyroidectomy: A risky undertaking? *Am J Surg*. 2019;218:695-699.
28. Ahmadi S, Gonzalez JM, Talbott M, Reed SD, Yang J-C, Scheri RP, et al. Patient preferences around extent of surgery in low-risk thyroid cancer: a discrete choice experiment. *Thyroid*. 2020;30:1044-1052.
29. Addasi N, Fingeret A, Goldner W. Hemithyroidectomy for thyroid cancer: A review. *Medicina*. 2020;56(11):586. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56110586>.

## ¿Cuándo está indicada la tiroidectomía total?

### **Dr. Javier Cruz-Colca**

Los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) habitualmente tienen un buen pronóstico, cuando se realizan tratamientos estandarizados en general.<sup>1</sup> Sin embargo, en los últimos años la evidencia muestra la necesidad de crear un enfoque personalizado para el tratamiento de estos pacientes

El tratamiento de elección para el CTD es la cirugía, que debe ser realizada por cirujanos expertos y, recomendablemente, que conformen parte de equipos multidisciplinarios, y, aunque la intervención quirúrgica está claramente indicada, se mantiene la controversia de la extensión del tejido tiroideo que debe ser extirpado.<sup>8,9</sup>

#### **Ventajas de la tiroidectomía total**

- Permite hacer un tratamiento oncológico más completo, ya que puede ser multicéntrico, un 30 % en algunas series, y bilateral, hasta en un 80 % de los casos.
- Permite la utilización de tratamiento ablativo con yodo radioactivo (<sup>131</sup>I).
- Permite la utilización de los niveles de la tiroglobulina para monitorizar la recidiva.
- Brinda mejores resultados tras la asociación de cirugía e <sup>131</sup>I.
- Tiene un menor índice de recidivas locorregionales y de reintervenciones, y, por tanto, menor riesgo de morbilidad.
- Disminuye el riesgo de desdiferenciación (1 %).

#### **Desventajas de la tiroidectomía total**

Para algunos autores, la tiroidectomía total tiene los inconvenientes siguientes:

- Se asume un mayor riesgo de morbilidad en un cáncer con pronóstico excelente y curso indolente. Dentro de los riesgos principales a considerar están el hiparatiroidismo, el daño del nervio laríngeo recurrente, que en el caso de ser bilateral conlleva el riesgo de estridor y disnea, con la consecuente necesidad de reintubación orotraqueal o la necesidad de realizar una traqueostomía.
- El índice de recidiva contralateral es muy bajo, pero la recidiva ganglionar locorregional es más frecuente.



## Indicaciones de la tiroidectomía total

En caso de diagnóstico de CTD se debe considerar realizar una tiroidectomía total en los siguientes casos:

- En los pacientes con cáncer de tiroides (CT) cuyo tamaño tumoral es de 4 cm o mayor, o con extensión extratiroidea grosera.<sup>1-4,6</sup>
- En el CT mayor de 1 cm y menor de 4 cm que tenga extensión extratiroidea.<sup>1,2,4,6</sup>
- En el CT menor de 1 cm pero con existencia de multicentricidad, bilateralidad, antecedente de irradiación, extensión extratiroidea o con compromiso ganglionar cervical o metástasis a distancia.<sup>1,2</sup>
- La lobectomía tiroidea puede ser tratamiento suficiente para los casos de CT papilar y CT folicular de riesgo bajo, sin embargo, en estos casos el equipo de tratamiento puede escoger la tiroidectomía total para permitir un tratamiento con yodo radioactivo y/o mejorar el seguimiento de la enfermedad.<sup>3,5-7</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de tireoide e cancer diferenciado de tireoide: Consenso brasileiro, Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51:872-874.
2. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Second edition. Royal College of Physicians; 2007. p. 13- 15.
3. Granados-García M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo y el carcinoma diferenciado de tiroides. Gaceta Mex Oncol. 2019;18:76-78.
4. Ministerio de Salud. Guía Clínica nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. Santiago: Minsal; 2013. p. 29-31.
5. Bryan R, et al, 2015 American Thyroid Association Management guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):29-33.
6. Orlo H. Surgical Approach to papillary carcinoma, En: Wartofsky L (editor). Thyroid cancer a comprehensive guide to clinical management. Second edition. New Jersey: Humana Press Inc: 2006. p. 261-262.
7. Pitoia F, et al, Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, Rev Arg Endocrinol Metab. 2014;51(2):89-91.
8. Moreno Llorente P, Larrad Jiménez A. Estado actual del tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides. En: José Manuel Gómez Sáez (editor). Cancer de tiroides. España: Elsevier; 2014. p 99-101.
9. Bhamra PK, Doherty GM. Surgery for the solitary thyroid nodule. Oertli D, Udelsman R (editores). Surgery of the thyroid and parathyroid glands, Alemania, Springer; 2007. p. 93-95.

## ¿Qué hacer frente a un diagnóstico retrospectivo inicial de cáncer de tiroides diferenciado?

**Dr. Javier Cruz-Colca**

Una vez realizada la hemitiroidectomía o lobectomía por un diagnóstico inicial de nódulo tiroideo único, N0, Bethesda VI, cuyo resultado final es el cáncer de tiroides diferenciado (CTD), se debe considerar lo siguiente:

- No requiere cirugía complementaria en caso de microcarcinoma, tumor menor de 1 cm, y en ausencia de factores de riesgo como multicentricidad, bilateralidad, antecedente de irradiación extensión extratiroidea o compromiso ganglionar cervical.
- Realizar tiroidectomía complementaria en caso de tumores de 1 cm o más con factores de riesgo como sexo masculino, mayor de 55 años, antecedente de irradiación, enfermedad extratiroidea o extracapsular, invasión vascular, variedades histológicas asociadas a mayor agresividad (células altas, insular, columnar, esclerosante difuso, etc.).<sup>1-3,5,6</sup>
- Realizar tiroidectomía complementaria en caso de tamaño tumoral mayor de 4 cm de diámetro.<sup>1,3</sup>
- El equipo de tratamiento puede escoger la tiroidectomía complementaria en caso de microcarcinoma, tumor menor de 1 cm, para permitir un tratamiento con yodo radioactivo y/o mejorar el seguimiento de la enfermedad.<sup>4-6</sup>

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de tireoide e cancer diferenciado de tireoide: Consenso brasileiro, Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51:872-874.
2. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Second edition. Royal College of Physicians; 2007. p. 13- 15.
3. Ministerio de Salud. Guía Clínica nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. Santiago: Minsal; 2013. p. 29-31.
4. Bryan R, et al, 2015 American Thyroid Association Management guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):29-33.
5. Granados-García M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo y el carcinoma diferenciado de tiroides. Gaceta Mex Oncol. 2019;18:76-78.
6. Pitoia F, et al, Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, Rev Arg Endocrinol Metab. 2014;51(2):89-91.



## ¿Cual es el tratamiento de las persistencias o recurrencias locorregionales?

### **Dr. Giancarlo Risco-Cabrejos**

Cerca del 5 % al 20 % de pacientes con cáncer de tiroides papilar (CTP) se presentan como recurrencias locales o regionales, cuya frecuencia corresponde dos veces a la frecuencia de metástasis a distancia, las cuales deben, en el seguimiento inicial, ser interpretadas más probablemente como persistencias.<sup>1</sup>

El seguimiento de los pacientes con CTP después del manejo inicial, cirugía con o sin ablación con yodo radioactivo, es realizado en general con ecografía cervical y el dosaje de tiroglobulina sérica. Sin embargo, existen factores que pueden predisponer a un paciente a presentar riesgo de recurrencia.<sup>1,2</sup> Algunos de estos factores como el grado de extensión inicial de la enfermedad, el comportamiento del tumor primario y el patrón de recurrencia son muy diferentes y la estrategias en el manejo de las mismas pueden diferir entre instituciones. Por tal motivo, la ATA estratifica a los pacientes en bajo, intermedio y riesgo alto de recurrencia, con base en factores como la edad al momento del diagnóstico, el sexo, el tamaño, la multicentricidad, el tipo histológico y el compromiso extratiroideo, entre otros.<sup>3,4</sup>

Es así que los factores de riesgo más relacionados con la posibilidad de recurrencia locorregional postoperatoria evaluados son el tamaño del nódulo mayor de 1 cm, la multifocalidad, la extensión extratiroidea, la invasión linfovascular y el sexo masculino.<sup>5</sup>

La presencia de una lesión estructural sospechosa de recurrencia se basa en el tamaño de la lesión detectada por ecografía. La ATA y diversos estudios coinciden en que lesiones sospechosas de recurrencia a nivel del compartimiento central mayores o iguales de 8 mm y en el compartimiento lateral mayores o iguales a 10 mm deben ser evaluadas mediante biopsia aspirativa con aguja fina y valorar la necesidad de exploración cervical y disección selectiva o ultraselectiva de cuello de ser el caso. Asimismo, evaluar el seguimiento activo para lesiones de 5 mm o menores por el riesgo alto de injuria vascular o nerviosa (nervio laríngeo recurrente) e hipoparatiroidismo, etc.<sup>3</sup>

En consideración y según la evidencia disponible, se debe tener en cuenta al manejo no quirúrgico en casos seleccionados de recurrencia local o locorregional de pequeño volumen, como es el caso de la ablación por radiofrecuencia, en los lugares donde se encuentre disponible. Sin embargo, se desaconseja el uso de inyección percutánea de etanol en el manejo de la enfermedad recurrente por la necesidad de reiteradas intervenciones y el riesgo alto de re-recurrencia.<sup>6,7</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Sep 11];51(5):867-93. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/j6X4kBXwHw7XcGvXXWyCVYk/>
2. Xu S, Li Q, Wang Z, Huang H, Wang X, Liu S, et al. Evaluating the risk of re-recurrence in patients with persistent/recurrent thyroid carcinoma after initial reoperation. *Surgery* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 11];169(4):837-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127094/>
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* [Internet]. 2016 [cited 2023 Sep 11];26(1):1-133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/>
4. Jun JY, Manni A. Medical management of persistent or recurrent differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 11];41(6):1241-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040983/>
5. Su H, Li Y. Factors related to lymph node recurrence in patients with N1b papillary thyroid carcinoma after unilateral therapeutic modified radical neck dissection: A meta-analysis. *Zentralbl Chir* [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 11];143(04):373-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134497/>
6. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim J-H, Sung JY, Shin JH, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 11];13(2):117. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438678/>
7. Fontenot TE, Deniwar A, Bhatia P, Al-Qurayshi Z, Randolph GW, Kandil E. Percutaneous ethanol injection vs reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer: A systematic review and pooled analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 11];141(6):512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928119/>

## ¿Cuándo está indicada la compleción de la tiroidectomía?

**Dr. José Gutiérrez-Lazarte**

### Compleción de la tiroidectomía

Debe ser ofrecida a aquellos pacientes a quienes se les debió realizar tiroidectomía total al momento del diagnóstico inicial y no se les realizó. La disección de cuello central de tipo terapéutico se debe realizar en este momento si se encontraron ganglios clínicamente comprometidos.<sup>1-3</sup>

Completar únicamente la lobectomía puede ser suficiente en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado de riesgo bajo.<sup>3-6</sup>

La compleción de la tiroidectomía puede ser necesaria cuando el diagnóstico de malignidad se hace después de la lobectomía por una biopsia indeterminada o no diagnóstica. Además, algunos pacientes con diagnóstico de cáncer pueden necesitar completar la tiroidectomía para completar la resección de enfermedad multicéntrica y, con esto, favorecer un uso más eficiente del yodo radioactivo. Sin embargo, desde que el cáncer de tiroides bien diferenciado intraglandular y el de riesgo bajo se pueden manejar tanto con lobectomía o tiroidectomía total no siempre es necesario completar la tiroidectomía. Los riesgos quirúrgicos de la tiroidectomía en dos tiempos (lobectomía más compleción de la tiroidectomía) son similares a los de la tiroidectomía total. La limitada utilidad de la disección de cuello profiláctica en cuellos N0 va en contra de su aplicación en reoperaciones.<sup>1,7-10</sup>

### Ablación del remanente tiroideo con yodo radioactivo (ARTRAI)

La ARTRAI no se recomienda de manera rutinaria (se debe de operar), pero se podría utilizar en algunos casos seleccionados. La ARTRAI ha sido utilizada de manera alternativa a la cirugía para la compleción de la tiroidectomía. Hay limitada información sobre los resultados a largo plazo de este procedimiento. La información sugiere similares evoluciones, pero con un grupo de pacientes mayores con detección de tiroglobulina. Este abordaje puede ser útil en aquellos pacientes en que la compleción de la tiroidectomía represente un riesgo mayor y en donde la demora de la destrucción de tejido tiroideo normal remanente no represente un riesgo adicional.

La dosis recomendada para la ablación del lóbulo remanente es de 100 mCi (75 % de éxito) comparado con 30 mCi (54 % de éxito), a pesar de que en el primer grupo se experimentó mayor dolor de cuello (66 %) comparado con el de menor dosis (51%). La utilización de prednisona ayudó para manejar el dolor.<sup>11-21</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388:2783-2795.
2. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015;136:2187-2195.
3. Lubitz CC, Sosa JA. The changing landscape of papillary thyroid cancer: Epidemiology, management, and the implications for patients. *Cancer*. 2016;122:3754-3759.
4. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, et al. Overall survival of papillary thyroid carcinoma in patients: a single-institution long-term follow-up of 5897 patients. *World J Surg*. 2018;42: 615-622.
5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (accessed on 2 September 2020).
6. Sawant R, Hulse K, et al. The impact of complete thyroidectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45:1171-1174.
7. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival. *Ann Surg*. 2014;60:601-605.
8. Barney BM, Hitchcock YJ, et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011;33:645-649.
9. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2010;136:1055-1061.
10. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:81-89.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, et al. 2015 ATA 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*. 2015; 26: 1-133.
12. Vaisman F, Shaha A, et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2011;75: 112-119.
13. Haddad RI, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid carcinoma; NCCN: Plymouth, PA, USA. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf) (accessed 2 September 2020).
14. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, et al. For the ATA Surgical Affairs Committee Writing Task Force ATA Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid*. 2015;25:3-14.
15. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2017, 24, 41-52.
16. Xue S, Zhang L, Wang P, Liu J, Yin Y, Jin M, et al. Predictive factors of recurrence for multifocal papillary thyroid microcarcinoma with BRAFV600E mutation: a single center study of 1,207 Chinese patients. *Front*
17. Cox C, et al. Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: Can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the ATA guidelines? *Surgery*. 2018;163:75-80.
18. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3844-3852.
19. Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and haematoma following thyroidectomy: Analysis of UKRETS. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019;404:421-430.
20. Nicholson KJ, Teng CY, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Completion thyroidectomy: A risky undertaking? *Am J Surg*. 2019;218:695-699.
21. Ahmadi S, Gonzalez JM, Talbott M, Reed SD, Yang J-C, Scheri RP, et al. Patient preferences around extent of surgery in low-risk thyroid cancer: a discrete choice experiment. *Thyroid*. 2020;30:1044-1052.

## ¿Cuándo está indicada la disección ganglionar del cuello profiláctica o terapéutica?

**Dr. Pavel Pino-Godoy**

El tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides diferenciado (CTD), aún sigue siendo controversial, tanto en la extensión de la tiroidectomía como en la necesidad de realizar una disección de los ganglios linfáticos cervicales metastásicos.

Aunque la enfermedad ganglionar aumenta el riesgo de recurrencia, sobre todo, cuando las metástasis ganglionares son macroscópicas. El impacto de las metástasis microscópicas en la recurrencia y la supervivencia es menos claro.<sup>1</sup>

La optimización del abordaje quirúrgico es fundamental para el manejo inicial adecuado de los CTD e implica el equilibrio de los riesgos y los beneficios de la tiroidectomía y la disección ganglionar del cuello.<sup>2</sup>

### **Disección profiláctica del compartimento central**

Según las distintas series reportadas, los pacientes diagnosticados con CTD, en el momento del diagnóstico, del 20 % a 50 % –algunos reportan del 40 % al 60 %– presentan metástasis ganglionar cervical.<sup>3</sup> En el carcinoma de tiroides papilar (CTP), las metástasis ganglionares varían, según los reportes, del 35 % al 65 %, mientras que en el carcinoma de tiroides folicular (CTF) es de menos del 10 %, y los grupos ganglionares II, III y IV son los más comprometidos.

El manejo quirúrgico del compartimento central del cuello en pacientes clínicamente N0 sigue siendo controvertido. En el momento del diagnóstico, la incidencia de metástasis en el compartimento central varía del 12 % al 81 %. En general, los pacientes pueden presentar micrometástasis del 40 % al 60 %; mientras que, en el microcarcinoma, las metástasis ganglionares pueden presentarse en el 46 % de los casos.

Muchos autores están a favor de la disección profiláctica del compartimento central y otros, opinan en contra. Los que están a favor argumentan lo siguiente: existe una alta frecuencia de metástasis ganglionares con predominio del compartimento central;<sup>4</sup> la enfermedad se puede estratificar mejor, para un buen seguimiento; la adecuada actividad del radioyodo poscirugía reduce la tiroglobulina basal o estimulada; la disminución de la incidencia de recidiva local, evita una segunda operación,<sup>5</sup> lo que, a su vez, implica una disminución de la morbilidad por tratarse de una cirugía primaria.<sup>2</sup>

Los que opinan en contra sostienen<sup>6</sup> que una disección profiláctica del compartimento central implica una lesión potencial de los nervios laríngeos recurrentes<sup>6</sup> y una mayor frecuencia de



hipoparatiroidismo permanente.<sup>8</sup> Además, existe un sobretratamiento en pacientes clínica y patológicamente N0. Por otra parte, existe una baja incidencia de recidiva tras el tratamiento con <sup>131</sup>I poscirugía. Hasta el momento no hay ninguna evidencia definitiva que mejore las tasas de recurrencia o de supervivencia en el paciente N0,<sup>9</sup> si se tiene en cuenta las características y curso indolente de la progresión del CTD.

Por lo tanto, se recomienda realizar disección profiláctica del compartimento ipsilateral o bilateral en los siguientes casos:

- Pacientes de riesgo alto, con tumores mayores de 4 cm, infiltración capsular tiroidea o extensión extraglandular: (T3 y T4 de la estadificación TNM de la AJCC/UICC).
- Pacientes con ganglios laterales cervicales clínicamente afectados cN1b, o presencia de variantes agresivas en la citología.<sup>9</sup>

La disección terapéutica del compartimento central homolateral o bilateral se recomienda realizar cuando exista la presencia de metástasis ganglionares únicas en el nivel VI homolateral o tumores grandes con compromiso extratiroideo.

La disección terapéutica del compartimento central bilateral se recomienda realizar ante la presencia de metástasis múltiples, bilaterales o contralaterales en la celda tiroidea, presencia de metástasis ganglionares del compartimento lateral. Sin embargo, la condición para realizar la disección terapéutica es un hallazgo clínico y/o ecográfico de ganglios confirmados con punción citológica, o hallazgo intraoperatorio confirmado por biopsia por congelación.

### Disección lateral de cuello en el CTD

La incidencia de metástasis en el compartimento lateral del cuello oscila del 25 % a 81 %, según los diferentes reportes.<sup>10</sup>

Las indicaciones para realizar disección lateral de cuello en el CTD son en pacientes con ganglios positivos evaluados clínicamente y ecográficamente confirmados por citología, incluso con dosaje para tiroglobulina.

En múltiples estudios se ha demostrado que la disección profiláctica lateral del cuello no mejora la sobrevida del paciente, tampoco mejora el riesgo de recurrencia locorregional, por lo tanto, no se recomienda realizarla.<sup>11</sup>

En la actualidad, se están realizando revisiones con respecto a la disección de los niveles IIb y Va.<sup>1</sup> Se recomienda realizar disección ganglionar de los niveles IIb y Va, solo cuando presenten enfermedad ganglionar significativa. De esta manera, se minimiza la necesidad de disecar y, potencialmente, desvascularizar el nervio espinal accesorio, complicación que se puede presentar hasta un 30 % de los casos.<sup>12</sup> Por lo tanto, se recomienda solo realizar disección de los grupos ganglionares IIa, III, IV y Vb.<sup>13</sup>

Las guías internacionales de la ATA 2015, británica (BTA), Europea (ETA) y América Latina (LATA) coinciden en recomendar realizar la disección terapéutica de los ganglios linfáticos

compartimentales laterales del cuello en pacientes con linfadenopatía cervical lateral metastásica comprobada por biopsia.

### Dissección cervical en el CTF

En el CTF, las metástasis ganglionares son menores del 10 %, algunas series reportan del 1 % al 8 %.

La dissección cervical terapéutica central y/o lateral se reserva solo para los casos que se presentan con ganglios positivos.

La dissección central profiláctica no está indicada.

### Conclusiones

El rol de la dissección profiláctica del compartimento central aún sigue siendo controversial. Se debe realizar dissección profiláctica o terapéutica del compartimento central siguiendo las recomendaciones descritas anteriormente y las recomendaciones de las guías internacionales.

En caso del cuello lateral, se recomienda realizar dissección electiva de los niveles IIa, III, IV y Vb solo con ganglios positivos.

Las metástasis ganglionares en el CTD representan un factor pronóstico significativo para la recurrencia de la enfermedad. Se asocia a disminución en la sobrevida libre de enfermedad, sin embargo, no afecta la supervivencia global a largo plazo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22:1144-52.
2. Giordano D, Frasoldati S, Gabrielli E, Pernice C, Zini M, Castellucci A, et al. Long-term outcomes of central neck dissection for cN0 papillary thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(5):576-581.
3. Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2004;28:1275-81.
4. Bardet S, Malville E, Rame JP, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:551-60.
5. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3287-93.
6. Giordano D, Valcavi R, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid*. 2012;22:911-7.
7. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19(7):683-9.
8. Yoav Yanir I, Ilana Doweck. Regional metastases in well-differentiated thyroid carcinoma: Pattern of spread. *Laryngoscope*. 2008;118(3):433-6.
9. Wang TS, Dubner S, Szytner LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1):110-3.
10. Farrag T, Lin F, Brownlee N, et al. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels. *Head Neck*. 2009;33(8):1680-3.

11. Khafif A, Medina JE, Robbins KT, et al. Level V in therapeutic neck dissections for papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2013;35(4):605-7.
12. Eskander A, Merdad M, Freeman JL, Witterick IJ. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23(5):583-92. doi: 10.1089/thy.2012.0493.
13. Medas F, Canu GL, Cappellacci F, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid: retrospective analysis on 293 cases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:551.

## ¿Cuál es la conducta quirúrgica en un cáncer de tiroides diferenciado con extensión extratiroidea?

**Dr. Pavel Pino-Godoy**

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda la cirugía para la enfermedad aerodigestiva invasiva cuando técnicamente es factible, en combinación con yodo radioactivo (RAI) y/o radioterapia de haz externo (EBRT, siglas del inglés *external beam radiotherapy*).

La enfermedad localmente invasiva por cáncer de tiroides diferenciado (CTD) ocurre en aproximadamente el 13 % al 15 % de los pacientes como resultado de la diseminación extratiroidea del tumor y tiene una importancia pronóstica importante. Hay una mayor incidencia de diseminación extratiroidea en mayores de 50 a 58 años y de tumores mayores de 3,7 a 4 cm.<sup>1</sup>

La invasión de las estructuras locales afecta con mayor frecuencia a los músculos pretiroideos, al nervio laríngeo recurrente (NLR) y a la tráquea. La diseminación extratiroidea también puede afectar la laringe, el esófago y los vasos principales, aunque esto es raro.

A menudo se observa una presentación localmente avanzada entre aquellos que finalmente mueren a causa de la enfermedad.<sup>2</sup> Debido a esta importancia pronóstica y la cirugía ampliada que generalmente se requiere más allá de la simple tiroidectomía para esta enfermedad invasiva, es importante conocer los signos y síntomas preoperatorios que sugieren invasión local y realizar la evaluación preoperatoria adecuada para evaluar la presencia y la extensión de invasión para que no quede enfermedad residual.

### **Extensión a los músculos pretiroideos**

La resección de los músculos pretiroideos se puede realizar fácilmente sin necesidad de reconstrucción y tiene consecuencias mínimas para el paciente. Sin embargo, el manejo de la afectación de otras estructuras se vuelve más complicado y debe planificarse en consecuencia antes de la operación, antes de la tiroidectomía, siempre que sea posible. Aunque existen controversias con respecto a la extensión de la resección necesaria para la enfermedad invasiva, existe un consenso general de que la extirpación tumoral macroscópica (grosera) es importante para lograr el control locorregional. La morbilidad de la extirpación radical debe sopesarse con los aspectos del control del tumor, la morbilidad de la enfermedad local persistente/recurrente y el beneficio del resultado de supervivencia. La prevalencia de invasión del músculo es del 53 %; del NLR, del 47 % al 61 %; de la tráquea, del 23 % al 37 %; del esófago, del 21 %; de la laringe, 12 %.<sup>3</sup>

### Extensión al nervio laríngeo recurrente

En el compromiso tumoral del NLR, el Comité de Cirugía Endocrina de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello y otras sociedades científicas, en consenso, recomiendan lo siguiente:

- Si el tumor compromete el NLR con parálisis o paresia de la cuerda vocal ipsilateral, está indicada la resección del NLR.
- Si las dos cuerdas vocales se encuentran móviles o la cuerda vocal contralateral con parálisis o paresia entonces, está indicado el afeitado del tumor, para preservar el NLR, siempre que se elimine toda la enfermedad macroscópica.<sup>4</sup>
- Si el NLR está encerrado por el tumor y el NLR se conserva intraoperatoriamente, entonces está indicada la terapia adyuvante.
- Si solo la cuerda vocal contralateral está paralizada, puede estar justificado rasurar el tumor del NLR ipsilateral, seguido de adyuvante, para evitar la parálisis bilateral y la necesidad de una traqueotomía.
- Si intraoperatoriamente se encuentra que el tumor se adhiere mínimamente al NLR (no lo encierra), entonces el NLR debe conservarse (consenso).

### Extensión a la tráquea

Con respecto a la invasión traqueal, se ha informado invasión traqueal o laríngea del 3,6 % al 22,9 % de los pacientes sometidos a cirugía de tiroides.<sup>5</sup>

Cuando hay sospecha clínica de invasión de vía aérea superior o cuando la evaluación ecográfica indica posible invasión traqueal, los exámenes que se recomiendan realizar son la tomografía computarizada y la nasofibroscoopia o broncoscopia.

Shin et al. proponen una estadificación de cuatro etapas, basada en la extensión de la invasión de la tráquea.

- **ETAPA 1.** El carcinoma invade a través de la cápsula de la glándula tiroides pero no invade el pericondrio externo.
- **ETAPA 2.** Invasión del cartílago de los anillos traqueales o del tejido intercartilaginoso.
- **ETAPA 3.** Invasión de la lámina propia de la mucosa traqueal sin elevación ni penetración de la mucosa.
- **ETAPA 4.** Invasión de espesor total de la tráquea con ulceraciones o vegetaciones neoplásicas en la luz.<sup>6</sup>

Cuando hay invasión traqueal, el manejo va depender de la naturaleza de la invasión. Hay un consenso que indica que si se invade un segmento corto de la tráquea y hay una invasión mínima del cartílago, una escisión o rasurado traqueal es lo apropiado; si hay invasión traqueal intraluminal o invasión significativa del cartílago, la resección circunferencial en manga de la tráquea es lo apropiado.<sup>6</sup>

## Extensión a la laringe

El anillo cricoides y también partes del cartílago tiroides se pueden reseca en áreas anterolaterales limitadas sin pérdida de estabilidad. Luego, las lesiones pequeñas, por lo general, se cubren con un colgajo muscular. Las lesiones extensas requieren una resección cricotraqueal escalonada o en manguito. Ambas medidas son complejas y se debe prestar especial atención a la preservación del NLR contralateral.

Para cubrir defectos más grandes, sobre todo, cuando partes de la faringe también están involucradas, el trasplante de un parche de intestino delgado revascularizado es particularmente adecuado.<sup>8</sup>

La extirpación completa de la laringe produce la mayor pérdida funcional cuando se opera un carcinoma de tiroides de órganos cruzados. La decisión solo puede tomarse después de la discusión interdisciplinaria de las posibles alternativas, como la resección parcial o, en emergencias, simplemente la traqueotomía o los métodos endoscópicos para la hemostasia.<sup>8</sup>

Se debe considerar caso por caso la posibilidad de resección, la discapacidad funcional postoperatoria esperada y los antecedentes del paciente (por ejemplo, estado general y pronóstico esperado), antes de decidir la intervención quirúrgica.

## Conclusión

En conclusión, para los tumores que invaden el tracto aerodigestivo superior, por lo general, se recomienda la cirugía combinada con terapia adicional como <sup>131</sup>I o radioterapia de haz externo. El resultado del paciente está relacionado con la resección completa de toda la enfermedad macroscópica con la preservación de la función, con técnicas que van desde rasurar un tumor de la tráquea o el esófago para invasión superficial, hasta técnicas más agresivas cuando la tráquea está más profundamente invadida (por ejemplo, invasión intraluminal directa). Incluida la resección y anastomosis traqueal o laringofaringo-esofagectomía.

La toma de decisiones quirúrgicas puede ser compleja y debe equilibrar la integridad quirúrgica oncológica con la preservación de la función de cabeza y cuello del tracto aerodigestivo superior. En algunas circunstancias, esta cirugía representa un posible intento de curación y, en otras, ofrece una paliación regional significativa del cuello en pacientes con metástasis a distancia con asfixia inminente o hemoptisis significativa.<sup>9</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortiz S, Rodríguez JM, Soria T, et al. Extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma: clinicopathological study and prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(3):261-265.
2. Patel KN, Shaha AR. Locally advanced thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 13(2):112-116.
3. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope.* 2006;116(1):1-11.

4. Shindo ML, Salvatore M; American Head and Neck Society. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement. *Head Neck*. 2014;36(10):1379-1390.
5. Honings J, Stephen AE, Marres HA, et al. Management of thyroid carcinoma that invades the larynx or trachea. *Laryngoscope*. 2010;120(4):682-689.
6. Shin DH, Mark EJ, Suen HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol*. 1993;24(8):866-870.
7. Roka R. Surgical treatment of locally advanced thyroid cancer. *Innov Surg Sci*. 2020;5 (1-2):27-34.
8. Matsumoto K, Ikeda K. Surgical management of tracheal invasion by well-differentiated thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):797.
9. American Thyroid Association. Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2015. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

## ¿Cuál es la importancia del procesamiento de la muestra y del informe anatomopatológico?

**Dr. José Somocurcio-Peralta**

### Antecedentes

Las evaluaciones de los especímenes quirúrgicos de glándula tiroides se inician con el advenimiento de la cirugía especializada del servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello y data de los inicios del funcionamiento del laboratorio de Patología.

Por otro lado, la evaluación citológica de la glándula tiroides era inicialmente realizada de manera esporádica por diferentes especialidades médicas y quirúrgicas y no estaba sistematizada.

Hacia el año 1996 se realizan los primeros esfuerzos por sistematizar la práctica de la biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF), gracias al impulso y colaboración conjunta, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), de los doctores Alfredo Pohl Torres, jefe del servicio de Endocrinología, y el doctor Jesús Navarrete Siancas, jefe del departamento de Anatomía Patológica. Esto permitió el desarrollo sistemático de la técnica con la participación del citopatólogo entrenado en la toma de muestras e interpretación. Hacia el año 2000, conjuntamente con el servicio de Ecografía, se complementa la técnica con guía ecográfica. A raíz de este desarrollo, numerosos especialistas se han entrenado en el HNERM y han replicado estas actividades a nivel nacional.

Debido al desarrollo de la BAAF, se han seleccionado de manera adecuada los casos destinados a cirugía, así, los casos positivos son la mayoría de estos y se reduce la frecuencia de cirugías innecesarias. También se incrementó el número de piezas operatorias por microcarcinomas.

A los diagnósticos patológicos originales predominantemente descriptivos de la patología tiroidea, se abrió paso al diagnóstico descriptivo sistematizado, según parámetros internacionales establecidos por la Organización Mundial de la Salud y con base en las recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos, que se siguen en la mayoría de los centros de diagnóstico patológico. Sin embargo, y con el respeto de todas estas consideraciones, en el HNERM se han desarrollado algunos parámetros particulares en el reporte patológico que se consideran como aporte al manejo y la interpretación futuros del comportamiento clínico y la respuesta a los tratamientos en el manejo del cáncer de tiroides (CT).<sup>1</sup>



## Consideraciones generales

### PARA EL PROCESAMIENTO MACROSCÓPICO DE LAS PIEZAS OPERATORIAS TIROIDES

Se requiere una información clínica pertinente que contenga los siguientes datos:

- Nombres y apellidos.
- Edad y sexo.
- Hallazgos clínicos más relevantes.
- Hallazgos ecográficos.
- Información sobre la BAAF.

### EN SALA DE OPERACIONES

Debe consignarse adecuadamente el rótulo de las muestras patológicas llevadas al servicio de Patología y, en caso de resecciones parciales, describir adecuadamente el origen y la ubicación del espécimen quirúrgico.

### EN EL LABORATORIO DE PATOLOGÍA

Comprende las evaluaciones macroscópica y microscópica.

#### ● EVALUACIÓN MACROSCÓPICA

En la evaluación macroscópica de la tiroides como pieza operatoria debe consignarse:

- Peso. El peso de la glándula tiroides.
- Medidas. Del lóbulo tiroideo derecho, el istmo y el lóbulo tiroideo en tres dimensiones.
- Características macroscópicas relevantes. En cuanto al color, la forma y el aspecto de la superficie. Se debe colorear la superficie tiroidea con dos colores diferentes tanto para la cara anterior como la posterior.
- Superficie de corte. Antes de proceder a los cortes, se debe colocar la glándula tiroides en posición anatómica y, luego, se realizan los cortes seriados de 3 mm de grosor aproximadamente, que van del polo superior al polo inferior, en forma transversal. Al inicio, en el lóbulo tiroideo derecho; luego, el istmo y, finalmente, el lóbulo tiroideo izquierdo. Se identifican las lesiones macroscópicas que pueden variar en color y tamaño.

Se deben resaltar las lesiones de color blanquecino que son sólidas y que guardan características de mayor relevancia relacionadas con mayor celularidad y probabilidad de corresponder a lesiones malignas, inclusive lesiones tan pequeñas como de 1 o 2 mm.

En ocasiones, las lesiones macroscópicas muestran una clara evidencia de formaciones papilares o lesiones papilomatosas muy características de un carcinoma papilar.

Debe hacerse una valoración sistemática tanto del lóbulo tiroideo derecho, el istmo y el lóbulo izquierdo.

### ● EVALUACIÓN MICROSCÓPICA

Las muestras tomadas para el examen microscópico deben corresponder en forma secuencial a los cortes realizados de los niveles de lóbulo tiroideo derecho, istmo y lóbulo izquierdo. Además, se realiza la evaluación de los ganglios linfáticos regionales, en el caso que estos hayan sido enviados a estudio patológico por parte del cirujano de cabeza y cuello.

La evaluación microscópica se realiza con cortes de hematoxilina-eosina, con base en los parámetros consignados, internacionalmente aceptados, que constan en las guías del Colegio Americano de Patólogos y los parámetros establecidos en la última edición del libro azul de la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, en Perú, se realizan algunas modificaciones y adaptaciones, sobre todo, en algunos detalles microscópicos que resaltan en determinadas condiciones tumorales.<sup>1-3</sup>

Antes de proceder al examen microscópico en sí, el patólogo debe procurar tener a mano toda la información clínica pertinente, la edad de la paciente, los antecedentes clínico-patológicos, las manifestaciones clínicas, los hallazgos clínicos de la lesión tiroidea, los hallazgos ecográficos relevantes y los hallazgos de la BAAF. Con todo este material, el patólogo es capaz de tener una idea clara sobre la lesión que se pretende identificar. Posteriormente, se realizará una búsqueda sistemática microscópica de barrido sobre la superficie glandular en los cortes sucesivos que van desde el lóbulo tiroideo derecho hasta el lóbulo tiroideo izquierdo.

Cuando se identifica una lesión microscópica tumoral, esta debe resaltarse en cuanto a sus características y se indicará lo siguiente:

- El diagnóstico histológico y sus variantes.
- El tamaño en centímetros o milímetros, según las características del tumor.
- La ubicación.
- La presencia o no de cápsula.
- La extensión de la enfermedad, si compromete o no la cápsula tumoral a la cápsula tiroidea, si existe extensión a los tejidos adyacentes de la glándula tiroides.
- Embolia vascular capilar linfática, vascular o venosa, compromiso perineural.

### Cáncer de tiroides papilar

El CT papilar (CTP) es una de las neoplasias malignas de tiroides más frecuentes. Se deben considerar las variantes morfológicas descritas para este tipo de tumores, debido a que algunos comportamientos clínicos evolutivos pueden variar según la proporción de alguno de estos subtipos. Deben resaltarse los hallazgos microscópicos correspondientes a la cromatina nuclear, muy característica del CTP, que consta de cromatina pálida, pseudoinclusiones intranucleares o hendiduras nucleares –llamadas también barras de cromatina–, que le dan al núcleo el aspecto característico ‘en grano de café’.

## VARIANTES MORFOLÓGICAS

Las variantes morfológicas o subtipos histológicos descritos en CTP, en nuestro medio, las más frecuentes son las siguientes:

- CTP de variedad clásica en su forma encapsulada o no encapsulada.
- CTP de variedad folicular.
- CTP con variedad de células altas.
- CTP con variedad de células columnares.
- Variedad de tipo Whartin *like*.

En ocasiones, se pueden encontrar otras variedades, como la de tipo oxifílica. En nuestra experiencia, se trata de hacer una descripción porcentual de todas las variedades presentes en los tumores, es decir, no se considera la variedad predominante exclusivamente, sino que se describen en porcentaje las otras variedades que se presentan dentro del tumor.<sup>3</sup>

En una muestra existen frecuentemente más de dos variantes o subtipos de tumor bien diferenciado de tiroides, lo cual de alguna forma debe correlacionarse con la evolución clínica y el comportamiento diferencial entre algunos subtipos o combinaciones de subtipos o variantes histológicas.

Deben mencionarse también la presencia de ganglios linfáticos periglandulares, la presencia de glándulas paratiroides y, en el caso que hubiera, la resección ganglionar y la evaluación sistemática de los grupos ganglionares regionales.

Finalmente, debe hacerse una evaluación microscópica de otros hallazgos dentro de la lesión tumoral como son la degeneración quística, la calcificación distrófica, las microcalcificaciones o las áreas de fibrosis cicatricial.

Deben describirse otros hallazgos en la región tiroidea no tumoral que pueden corresponder a hallazgos de tiroiditis crónica o de bocios adenomatosos o bocios coloideos.

## Cáncer de tiroides folicular

En el CT folicular (CTF), también una lesión tumoral maligna bien diferenciada, es fundamental evaluar la presencia de una cápsula bien definida y la infiltración completa de esta cápsula como criterio histológico de malignidad.

Para este efecto es muy importante hacer una evaluación macroscópica amplia de la estructura capsular tumoral. El CTF se define por la invasión capsular del tumor, mas no por las alteraciones histológicas estructurales o del pleomorfismo nuclear o citoplasmático. Por lo tanto, amerita una evaluación exhaustiva del componente capsular para identificar el área que pueda estar comprometida y hacer el diagnóstico correcto de un CTF.

### **Cáncer de tiroides pobremente diferenciado**

El CT pobremente diferenciado se presenta con formaciones sólidas en nidos, a manera de pequeñas islas celulares, donde no se ven las características morfológicas típicas nucleares del CTP clásico.

### **Cáncer de tiroides indiferenciado**

Los CT anaplásicos o CT indiferenciados se van presentan en un porcentaje menor. Por lo general, son lesiones de alto grado que evolucionan de manera tórpida y que, en ocasiones, las biopsias quirúrgicas de estos tumores muestran una total indiferenciación.

Por tanto, es muy difícil reconocer las características iniciales de un CTP, que puede estar colindando con esta lesión o el origen de glándula tiroides, para lo cual se puede recurrir a evaluaciones de inmunohistoquímica, aunque estos tumores pueden ser negativos a los marcadores clásicos de origen tiroideo.

### **Cáncer de tiroides medular**

El CT medular es una neoplasia maligna que ocupa el tercer lugar en frecuencia de los tipos de cáncer de tiroides. Muchas veces se lo identifica con facilidad, debido al componente estromal de material amiloide que presenta.

Es importante mencionar que existen algunas variantes histológicas en las que pueden predominar las células redondas, otras de predominancia de las células fusiformes y en otras hay variantes mixtas. Inclusive, se ha tenido carcinomas medulares con material amorfo pigmentario, que pueden de alguna forma corresponder a un reto diagnóstico frente a algunas otras metástasis a la glándula tiroidea, como los melanomas malignos pigmentados.

Es fundamental reconocer la cromatina nuclear típica de aspecto neuroendocrino y confirmarla mediante la expresión inmunohistoquímica para calcitonina.

### **Metástasis en glándula tiroides**

Las metástasis sobre la glándula tiroides son relativamente infrecuentes, sin embargo, se ha podido evidenciar metástasis de algunos carcinomas, por ejemplo, metástasis de carcinoma de mama o melanoma sobre la glándula tiroides.

En estos casos es conveniente tener una información clínica completa. La evaluación histológica debe ir siempre de la mano con una evaluación clínica y una historia clínica completas, con los antecedentes clínicos quirúrgicos, que son sumamente importantes.

Luego, es importante contar con un arsenal inmunohistoquímico que permita determinar el origen probable de la lesión, que a todas luces presenta una imagen morfológica diferente a la que se está acostumbrado a identificar en las lesiones primarias de la glándula tiroides.

## Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica puede ser útil para determinar el origen del CT en caso de originarse en células parafoliculares y, especialmente, en las metástasis que se presentan a nivel de otros tejidos. Entre los reactivos, es importante mencionar al factor derivado de tiroides 1 (TTF-1) como un marcador inmunohistoquímico que expresa un origen tiroideo o pulmonar, así como a la tiroglobulina, un marcador más específico y muy útil para el diagnóstico de origen tiroideo.<sup>4,5</sup>

## Patología molecular

El desarrollo de las técnicas moleculares para la investigación médica en el campo de la patología se ha incrementado notablemente en los últimos años. Esto genera una necesidad de implementar los laboratorios al uso rutinario de determinadas pruebas moleculares destinadas a la investigación, como la secuenciación de nueva generación, que permiten determinar mutaciones en los genes *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, entre otros.

También introducir análisis de expresión génica y detección de mutaciones específicas como la del V600E del gen *BRAF*, en muestras obtenidas por BAAF de tiroides, para precisar aún más la sensibilidad y especificidad del método.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nikiforov YE, Otori NP. Follicular carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, eds. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p.152-182.
2. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland. Vol 5. 3rd ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
3. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2022;37(5):703-718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553. PMID: 36193717 Free PMC article. Review.
4. Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 2022;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293. Print 2023 Feb 1. PMID: 36445235 Review.
5. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of the Thyroid Gland Version: Thyroid 4.0.0.0 Protocol Posting Date: June 2017 Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual. Seethala RR, Asa SL, Bullock MJ, Carty SE, Hodak SP, McHugh JB, Yet al. With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. \* Denotes primary author. All other contributing authors are listed alphabetically.

## ¿Cuándo se considera irresecable un cáncer de tiroides?

### **Dra. Susana Rubina-La Torre**

Se ha observado un incremento mundial importante del cáncer de tiroides diferenciado (CTD). Aunque la mayoría de los cánceres de tiroides (CT) son diferenciados y resecables, existen CT irresecables, que terminan con la vida del paciente.

Afortunadamente, el CTD representa el 90 % de las neoplasias malignas de la tiroides, e incluye al carcinoma de tiroides papilar (CTP) y carcinoma de tiroides folicular (CTF). Solo el 10 % son de histología más agresiva.

Los factores pronósticos son indicadores asociados con algún probable desenlace clínico. Son inherentes al tumor, como su extensión, al paciente, como su edad, y al equipo de tratamiento, como la experiencia. Un tumor irresecable debe ser tratado en forma paliativa.

En el CTD la cirugía es el pilar del tratamiento. La extensión extratiroidea (EET) se define por la presencia de tumor en los tejidos peritiroideos y se divide en mínima y extensa. La EET mínima consiste en tumor en los tejidos blandos peritiroideos inmediatamente adyacentes a la glándula. Incluye infiltración del músculo, vasos y nervios. Debido a que la cápsula tiroidea es incompleta en la mayoría de las glándulas y a que el tejido adiposo puede encontrarse en condiciones normales en la glándula tiroides, la sola visualización de tumor en el tejido adiposo no se considera criterio de EET. La EET 'extensa' es evidente macroscópicamente e involucra invasión directa de tejido subcutáneo, órganos adyacentes (laringe, tráquea, esófago), NLR, arteria carótida o vasos sanguíneos mediastinales.

La EET se asocia a incremento en el riesgo de recaída y mortalidad, está presente hasta en el 23 % de los CTP. Es un factor independiente de mal pronóstico. Cuando la extensión extra tiroidea llega a la arteria carótida, o la fascia prevertebral, el tumor se considera irresecable, en todos los demás casos es resecable.

Los tumores de tiroides luego del tratamiento quirúrgico tienen un buen pronóstico en su mayoría. Específicamente el CTP, el CTF, el carcinoma poco diferenciado y el carcinoma anaplásico derivan de las células foliculares, mientras que de las células parafoliculares o células C surge el carcinoma medular. Además, la glándula también origina linfomas primarios y, ocasionalmente, aloja enfermedad metastásica. El cáncer de tiroides anaplásico de (CTA) constituye del 2 % al 5 % del total de CT, pero es responsable del 40 % al 50 % del total de muertes por CT. Su frecuencia varía según el lugar geográfico.<sup>1</sup>

Afecta principalmente a mujeres entre la quinta y octava década de la vida (del 55 % al 75 % de los casos). Algunos autores plantean que el CTA se origina a partir de la desdiferenciación de un CTP o de un CTF. La incidencia del CTA ha disminuido de un 16 % a un 8 % durante los últimos años debido a un aumento en la detección precoz de los CTP y CTF. El cuadro habitual de presentación es el de un tumor cervical en la región anterior del cuello, de crecimiento rápido y progresivo que provoca dolor cervical, disnea, disfonía y disfagia con infiltración de las estructuras vecinas de manera temprana en su evolución, y conduce a la muerte por disfagia. La parálisis de las cuerdas vocales se encuentra hasta en el 30 % de los pacientes. Estos tumores pueden duplicar su volumen en una semana de observación. Todos los CTA son considerados de etapa IV, no basado en su extensión anatómica, sino por su histología y consiguiente comportamiento biológico.<sup>2</sup>

Las variantes de CTP con evolución desfavorable son células altas, células columnares y células en tachuela. La variante de células altas se caracteriza por un predominio (mayor del 50 %) de células cuya altura es al menos tres veces su anchura. Ocurre en pacientes de mayor edad y con estadio clínico avanzado. Se ha observado mayor tasa de recaída y supervivencia disminuida. El 80 % de los casos presentan mutaciones en el gen *BRAF*. En la variante de células columnares se encuentran células con pseudostratificación nuclear prominente. Tienen mayor riesgo de metástasis a distancia y mortalidad relacionada al tumor. Se encuentra mutación del gen *BRAF* en la tercera parte de los casos.

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan radioterapia en los CTP y los CTF solo en pacientes con enfermedad irreseccable no susceptible de terapia con <sup>131</sup>I.

En pacientes con enfermedad residual macroscópica o enfermedad irreseccable, la radioterapia constituye una modalidad de tratamiento segura y efectiva con un control locorregional mayor del 85 % en pacientes con enfermedad no metastásica. Hay reportes de mejoría de la supervivencia libre de recurrencia en pacientes sobre los 60 años de edad con EET sin enfermedad residual macroscópica. En ese sentido, la adición de la radioterapia puede limitar la morbilidad asociada a enfermedad locorregional no controlada como la obstrucción del esófago y/o la tráquea, compromiso neurovascular, dolor y repetición de procedimientos quirúrgicos.<sup>2</sup>

La radioterapia de haz externo usa técnicas modernas como radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y radioterapia estereotáctica, que pueden usarse en la recurrencia locorregional no resecable o EET que compromete tejidos blandos. Las variantes agresivas como células altas, células claras o células de Hürtle deben someterse a irradiación, aunque en algunas series no muestran mejoría. La indicación para radioterapia como tratamiento primario es rara y, por lo general, se prescribe con intento paliativo.<sup>3</sup> Gamarrá y col. publicaron los resultados de las características clínicas, patológicas e imagenológicas de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que recibieron radioterapia, su evolución y desenlace en respuesta al tratamiento.<sup>3</sup>

## Conclusiones

Los tumores de tiroides son irreseccables cuando cumplen una o más de las siguientes condiciones:

- Invaden la arteria carótida.
- Invaden la fascia prevertebral.
- Rodean en un 75 % o más el perímetro de los grandes vasos del mediastino.
- CT medular con más de 2 000 UI de calcitonina.
- CT anaplásico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demeter JG, Jong SA, de Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery*. 1991;110:956-63.
2. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo y el carcinoma diferenciado de tiroides <https://doi.org/10.24875/j.gamo.m19000165>
3. Gamarra Cabezas EM, Jaramillo Encalada IN, Gaibor Urgiles KP, Valdivieso Jara SJ. El rol de la radioterapia en el cáncer diferenciado de tiroides: Serie de Casos y Revisión de Literatura. *Oncología* 10 de julio 2020. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/01/1145724/491-textos-fuente-1996-1-10-20210112.pdf>





## ¿Cómo se clasifica el cáncer de tiroides según el riesgo de mortalidad?

**Dra. Liliana Torres-Samamé**

### Riesgo de mortalidad

- A lo largo de los años se han desarrollado múltiples sistemas de estadificación para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD), como TNM, AGES, MACIS, AMES, DAMES y EORTC.
- Cada uno de los sistemas utiliza alguna combinación de edad al diagnóstico, tamaño del tumor primario, histología específica del tumor y diseminación extratiroidea del tumor (extensión directa del tumor fuera de la glándula tiroides, metástasis locorregionales, y/o metástasis a distancia), para estratificar a los pacientes en una de varias categorías con diferentes RM por cáncer de tiroides (CT).
- Ninguno de los sistemas de estadificación ha demostrado ser claramente superior a los otros sistemas.
- Varios estudios han demostrado que el sistema AJCC/UICC TNM y el sistema MACIS brindan la más alta proporción de la varianza explicada cuando se aplica a una amplia gama de cohortes de pacientes, y han sido validados en estudios retrospectivos, así como prospectivamente en la práctica clínica. Por lo tanto, se recomienda usarlos para todos los pacientes con CTD.<sup>3</sup>
- Los sistemas de estadificación iniciales brindan información importante en el riesgo de recurrencia y el riesgo de mortalidad de un paciente, pero son estáticos en un solo punto de riesgo basado únicamente en los datos disponibles en el momento de la terapia.
- Ninguno de los sistemas de estadificación inicial actualmente disponibles son capaces de utilizar nuevos datos obtenidos durante el curso de seguimiento para modificar la estimación de riesgo inicial.
- El resultado a largo plazo de los pacientes tratados de forma eficaz por CTD suele ser favorable.
- En general, la tasa de supervivencia a 10 años para adultos de mediana edad con CTD es del 80 % al 90 %.
- Del 5 % al 20 % de los pacientes desarrollan recurrencias locales o regionales y del 10 % al 15 %, metástasis a distancia.
- El 9 % de los pacientes con diagnóstico de CT mueren a causa de la enfermedad.

## Resumen

- ¿Cuáles son estos riesgos a evaluar?  
Recurrencia o persistencia de enfermedad y mortalidad.
- ¿En qué momentos se realizan?  
Desde el diagnóstico, en el preoperatorio, y durante el intraoperatorio, el postoperatorio y el seguimiento,
- ¿Qué parámetros son necesarios?  
Clínicos, imagenológicos, laboratoriales, técnica quirúrgica, informes histopatológicos, estudios genéticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Bar GG, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(Suppl 1):1-122. doi: 10.1111/cen.12515.
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):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
3. Domínguez JM, et al. Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL. *Rev Med Chile* [Internet]. 2018 [26 Abril 2023];146(3):282-289. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300282>
4. Tala, et al. Protocolo clínico: Cáncer Diferenciado de Tiroides. Programa de Cáncer del Adulto 2020. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [Internet]. 2020 [26 Abril 2023].

# ¿Cómo se define el riesgo de recurrencia?

**Liliana Torres-Samamé**

## Clasificación por riesgos

### ¿EN QUÉ MOMENTO SE REALIZA LA CLASIFICACIÓN POR RIESGOS Y QUÉ PARÁMETROS SON NECESARIOS?

- En todo paciente cuyo estudio citohistopatológico concluya que se trata de una lesión sospechosa o compatible con cáncer de tiroides diferenciado (CTD), debe realizarse una evaluación para determinar el pronóstico y definir los riesgos de recurrencia y de mortalidad.
- Esta evaluación se debe hacer desde el momento del diagnóstico es decir en el preoperatorio, en el intraoperatorio y, luego, en el postoperatorio.

### OBJETIVOS

- Adaptar el tratamiento al paciente para minimizar el riesgo de muerte y la recurrencia.
- Evitar la exposición innecesaria de pacientes con buen pronóstico a terapias intensivas asociadas con efectos secundarios a largo plazo, que pueden afectar la calidad de vida.
- Aplicar la medicina personalizada al manejo de pacientes con cáncer de tiroides.

## Evaluación del riesgo de recurrencia

### EVALUACIÓN PREOPERATORIA

- Identificación de los factores pronósticos clínicos.
- Solicitud de exámenes complementarios.

### FACTORES PRONÓSTICO

Se ha demostrado consistentemente que varios factores son importantes para predecir la muerte y la recurrencia en análisis multivariados de grandes cohortes de pacientes. Son los siguientes:

- **EDAD.** La edad en el momento del diagnóstico es una de las más consistentes. El riesgo de recurrencia y la muerte aumenta con la edad, particularmente después de los 40 años. Los niños menores de 10 años están en mayor riesgo de recurrencia que los niños mayores de 10 años o los adolescentes.<sup>1</sup>
- **SEXO.** El sexo masculino ha sido reportado como independiente. Factor de riesgo en algunos, pero no en todos los estudios.<sup>1</sup>
- **SIGNOS Y SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DE TUMORES PRIMARIOS LOCALMENTE INVASIVOS.** Disfagia, compromiso respiratorio, hemoptisis, crecimiento rápido del tumor, disfonía, parálisis de las cuerdas vocales.

### EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- **ECOGRAFÍA CERVICAL DE ESTADIFICACIÓN.** Se debe realizar siempre en los pacientes que presentan nódulo tiroideo Bethesda III, IV, V o VI, que será sometido a tiroidectomía parcial o total.<sup>4</sup>

En esta ecografía se busca, además, características ecográficas sugestivas de metástasis anormal en ganglios, como las siguientes:

- Agrandamiento.
- Forma redondeada en lugar de ovalada.
- Hiperecogenicidad.
- Cambios quísticos.
- Pérdida del hilio graso.
- Calcificaciones.
- Vascularización periférica.

A pesar de que las tres últimas son las más resaltantes, ninguna característica ecográfica individual es suficientemente sensible para la detección de ganglios con metástasis.

Asimismo, la ecografía informa sobre la ubicación de los ganglios afectados. Las localizaciones más frecuentes son los niveles II, IV y VI del cuello.

Por otro lado, la ecografía preoperatoria identifica solo la mitad de los ganglios encontrados en la cirugía de la glándula tiroidea.

- **BAAF DE LINFONODOS SOSPECHOSOS LATEROCERVICALES Y MEDICIÓN DE TIROGLOBULINA EN EL ASPIRADO.** Se debe realizar en casos seleccionados. Aunque interpretar de la medición de tiroglobulina puede ser difícil en presencia de una glándula tiroidea intacta.<sup>4</sup>
- **TC O RM CON CONTRASTE.** Se debe realizar en casos seleccionados. Pacientes con enfermedad metastásica ganglionar de gran volumen o sospecha de invasión de estructuras vecinas.
- **TC DE TÓRAX CON O SIN CONTRASTE.** Se debe realizar en pacientes con enfermedad metastásica ganglionar de gran volumen.

Útil para definir la extensión de la enfermedad a estructuras mediastínicas. Esto puede definir la necesidad de extensión del procedimiento quirúrgico y de gestionar recursos adicionales y personal para la intervención.

- **ENDOSCOPIA DE LA TRÁQUEA Y/O ESÓFAGO.** En busca de evidencia de extensión intraluminal.
- **EXPLORACIÓN CON PET-FDG** (tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa) También puede ser útil en la evaluación de pacientes para revelar metástasis a distancia.<sup>4</sup>
- **MEDICIÓN DE LA TIROGLOBULINA SÉRICA Y DE LOS ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA.** No se recomiendan.

### FACTORES PREOPERATORIOS QUE PUEDEN ESTAR ASOCIADOS CON LA DISFUNCIÓN DEL NERVIIO LARÍNGEO

- **HISTORIA.** Alteración de la voz, disfagia, síntomas de las vías respiratorias, hemoptisis, dolor, progresión rápida, operación previa en el cuello o la parte superior del pecho.

- **EXAMEN FÍSICO.** Masa firme y extensa fijada al laringe o tráquea.
- **IMÁGENES.** Masa que se extiende posteriormente más allá de la periferia del lóbulo tiroideo y/o infiltración traqueoesofágica, o adenopatía cervical voluminosa a lo largo el curso de los nervios laríngeo recurrente y vago.

El conocimiento preoperatorio de las características del tumor primario o de las metástasis influyen significativamente en el plan quirúrgico.

A diferencia de otros cánceres, la presencia de enfermedad metastásica no elimina la necesidad de escisión quirúrgica del tumor primario. Por el contrario, se va a definir mejor la técnica quirúrgica, debido a que una cirugía adecuada es el tratamiento más importante.

#### ELEMENTOS INTRAOPERATORIOS

- Definición de la técnica operatoria adecuada. Tiroidectomía total o casi total o lobectomía, de acuerdo al tamaño del tumor, extensión extratiroidea o enfermedad metastásica a ganglios o a sitios distantes.
- Experiencia del cirujano.

El objetivo en ser agresivos con la indicación quirúrgica es para disminuir tasas de recurrencia y permitir el uso de ablación con yodo y, por lo tanto, facilitar la detección de enfermedad recurrente o persistente durante el seguimiento.

Sin embargo, los estudios han demostrado que, en pacientes seleccionados, los resultados clínicos son muy similares después de la cirugía tiroidea unilateral o bilateral.<sup>2</sup>

La disección terapéutica de ganglios linfáticos laterales del cuello debe realizarse en pacientes con biopsia comprobada de metástasis a las adenopatías cervicales.

- **INFORME HISTOPATOLÓGICO**

El examen patológico de las muestras de tiroides establece el diagnóstico y proporciona información importante para la estratificación del riesgo de cáncer y el manejo posquirúrgico del paciente.

Además de las características tumorales básicas requeridas para la estadificación del cáncer, los informes de patología deben contener información adicional útil para la evaluación de riesgos, como la presencia de invasión vascular, número de ganglios linfáticos examinados y afectados con tumor, tamaño del foco metastásico al ganglio linfático y la presencia o ausencia de extensión extraganglionar del tumor metastásico.

También debe reportar las variantes histopatológicas de CT asociadas con resultados más desfavorables.

Las variantes histopatológicas asociadas con síndromes familiares deben ser identificadas y reportadas.

La mutación del gen *BRAF* se encuentra con frecuencia en estos tumores. Esta variante de CTP parece ser asociado con metástasis distantes frecuentes (pulmón) y mayor riesgo de muerte relacionada con el tumor.<sup>2</sup>

### ESTADIFICACIÓN POSTOPERATORIA

● **SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN INICIAL UTILIZADO PARA ESTIMAR EL RIESGO DE PERSISTENCIA O RECURRENCIA DE ENFERMEDAD**

Es recomendado para pacientes con CTD tratados con tiroidectomía, basado en su utilidad para predecir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y/o persistencia. TABLA 23.1.

Variabes pronósticas adicionales, como el grado de afectación de los ganglios linfáticos, mutaciones y/o el grado de invasión vascular en el CTF. No incluido en el sistema de estratificación de riesgo inicial ATA 2009.

Se puede utilizar la escala de estratificación de riesgo presentada en la TABLA 23.2.

Si bien no se recomienda de forma rutinaria en el postoperatorio inicial para la estratificación de riesgo contar con las mutaciones de los genes *BRAF* y *TERT*, estas tienen el potencial de refinar las estimaciones de riesgo cuando se interpretan en el contexto de otros factores de riesgo clinicopatológicos.

Las estimaciones iniciales del riesgo de recurrencia deben ser continuamente modificadas durante el seguimiento, porque el riesgo de recurrencia y la mortalidad específica de la enfermedad puede cambiar con el tiempo en función del curso clínico de la enfermedad y la respuesta a la terapia.

**TABLA 23.1.** ESCALA ATA 2009<sup>3</sup>

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Presencia de todas las condiciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de metástasis locales o a distancia</li> <li>• Resección tumoral completa</li> <li>• Ausencia de invasión locorregional</li> <li>• Ausencia de histología agresiva o invasión vascular</li> <li>• Si recibe <sup>131</sup>I, ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en la exploración sistémica</li> </ul>	Presencia de cualquiera de las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensión extratiroidea microscópica</li> <li>• Captación de <sup>131</sup>I en ganglios cervicales o cervical fuera del lecho tiroideo en la exploración sistémica</li> <li>• Histología agresiva</li> </ul>	Presencia de cualquiera de las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensión extratiroidea macroscópica</li> <li>• Resección tumoral incompleta</li> <li>• Metástasis a distancia</li> <li>• Tiroglobulina pre ablativa inapropiadamente alta.</li> </ul>

**TABLA 23.2.** SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LA ATA 2009, CON LAS MODIFICACIONES PROPUESTAS EN 2015<sup>3</sup>

- Riesgo bajo
  - Cáncer de tiroides papilar (con todos los siguientes):
    - Sin metástasis locales ni a distancia.
    - Todo el tumor macroscópico ha sido resecado.
    - Sin invasión tumoral de tejidos o estructuras locorregionales.
    - El tumor no tiene histología agresiva (por ejemplo, variante de células altas, variante de células en clavo o carcinoma de células columnares).
    - Si se administra radioyodo, no hay focos metastásicos captantes de yodo fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal total (RCT) postratamiento.
    - Sin invasión vascular.
    - N0 clínico o menos de 5 micrometástasis patológicas, N1 (< 0,2 cm en la dimensión mayor).
  - Cáncer de tiroides papilar variante folicular encapsulado intratiroideo.
  - Cáncer de tiroides folicular bien diferenciado, intratiroideo, con invasión capsular, pero sin invasión vascular o mínima (menos de 4 focos)
  - Microcarcinoma tiroideo papilar, intratiroideo, unifocal o multifocal, incluido el BRAF<sup>V600E</sup> mutado (si se conoce).
- Riesgo intermedio
  - Invasión microscópica del tumor a tejidos blandos peritiroideos.
  - Focos metastásicos captantes de yodo radioactivo en el cuello en el primer RCT postratamiento con yodo radioactivo.
  - Histología agresiva (por ejemplo, variante de células altas, de células en clavo, carcinoma de células columnares)
  - Cáncer papilar de tiroides con invasión vascular
  - N1 clínico o N1 patológico mayor de 5, con todos los ganglios afectados menor de 3 cm en su dimensión mayor
  - Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF V600E mutado (si se conoce).
- Riesgo alto
  - Invasión macroscópica del tumor a los tejidos blandos peritiroideos (extensión extratiroidea importante).
  - Resección incompleta del tumor.
  - Metástasis a distancia
  - Tiroglobulina (Tg) sérica postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia.
  - N1 patológico, con algún ganglio metastásico mayor de 3 cm en la dimensión mayor.
  - Cáncer folicular de tiroides con invasión vascular extensa (más de 4 focos de invasión vascular).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Ba GG, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(Suppl1):1-122.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 ATA Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: ATA Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
3. Domínguez JM, et al. Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala Minsal. *Rev Med Chile [Internet]*. 2018 [26 abril 2023];146(3):282-289.
4. Tala H, et al. Protocolo Clínico: Cáncer Diferenciado de Tiroides Programa de Cáncer del Adulto 2020. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [Internet]. 2020 [26 abril 2023].





## ¿Qué pacientes deben ser ablacionados con $^{131}\text{I}$ y con qué dosis?

**Dra. Patricia Saavedra-Sobrados**

La terapia con  $^{131}\text{I}$ , llamado también yodo radioactivo o radioyodo (RAI), se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) –papilar (CTP) o folicular (CTF)– desde la década de 1940. El tejido tiroideo tiene una capacidad única para absorber el yodo de la sangre, gracias a la expresión del simporte sodio-yodo (NIS). El  $^{131}\text{I}$  causa la muerte aguda de las células tiroideas, por la emisión de partículas beta de corto recorrido (1 a 2 mm). El CTD es una de las neoplasias con mejor pronóstico de respuesta al tratamiento apropiado.<sup>1</sup>

La ablación con  $^{131}\text{I}$  es la destrucción del tejido tiroideo normal residual macroscópico (remanente) en el lecho tiroideo después de una tiroidectomía total o casi total en pacientes con CTD.<sup>2,3,5-7,9</sup>

### Objetivos de la ablación con $^{131}\text{I}$

- Incrementar la sensibilidad para la detección de enfermedad locorregional y/o metastásica en los exámenes de seguimiento de rastreos corporales totales (RCT) posteriores.
- Facilitar la interpretación del nivel de la tiroglobulina sérica durante el seguimiento.
- Maximizar el efecto terapéutico de cualquier tratamiento posterior al  $^{131}\text{I}$ .
- Facilitar una exploración postablación que puede identificar sitios adicionales de enfermedad que no se identificaron en la exploración de preablación o se sospechó si no se realizó una exploración de preablación.

### Indicaciones de la ablación con $^{131}\text{I}$

Existe evidencia controversial respecto al beneficio del uso de  $^{131}\text{I}$  en pacientes de riesgo bajo. Las guías internacionales sugieren el uso selectivo de yodo radioactivo en pacientes de riesgo bajo, según la combinación de elementos tales como edad, tamaño tumoral, presencia de metástasis linfonodales o extensión extratiroidea microscópica.<sup>3,4,7,9</sup>

La recomendación del panel es que se indique la ablación en CT de riesgo bajo de recurrencia, considerando las características individuales del caso y en riesgo intermedio. En ambos casos, se toma en consideración los valores de la tiroglobulina posquirúrgica. La dosis recomendada a administrar es de 30 mCi de  $^{131}\text{I}$ , por vía oral.<sup>3,5,8,9</sup>

Finalmente, se recomienda que la decisión del tratamiento ablativo con  $^{131}\text{I}$  está basada en el juicio clínico del equipo multidisciplinario, y que la dosis a administrar sea definida por el médico nuclear que participe.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Atomic Energy Agency, Nuclear Medicine in Thyroid Cancer Management: A Practical Approach, IAEA-TECDOC-1608, IAEA, Vienna (2009).
2. Luster M, Clarke S, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen W et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59.
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):1-133.
4. Haddad R, Bischoff LBN et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Thyroid carcinoma, version 2.2022 National Comprehensive Cancer Network. 2022.
5. Campenni A, Barbaro D, Guzzo M, Capocetti F, Giovannella L. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life - practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine*. 2020;70:280-29
6. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Recomendações da Sociedade Latino-Americana de Tireoide para diagnóstico e manejo do carcinomadiferenciado de tireoide. Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:884-897.
7. Zerdoud S, Leboulleux S, Clerc J, Leenhardt L, Bournaud C, Al Ghuzlan A, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann d'Endocrinologie*. 2017;41:S1-22.
8. Dehbi H, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low dose radioiodine ablation and rTSH for CDT (HiLo); long term results of an open label. *Lancet (UK)*. 2019;7,44-51.
9. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210046

# ¿Cuáles son los objetivos y la preparación del paciente en la terapia con <sup>131</sup>I: ablativo, adyuvante o terapéutico?

**Dra. Patricia Saavedra-Sobrados**

La terapia con yodo radioactivo (<sup>131</sup>I) está definida como la administración sistémica de <sup>131</sup>I para la irradiación del tejido remanente, tejido microscópico o enfermedad no resecable o con resección incompleta o metástasis locorregional o a distancia, después de la tiroidectomía.

Debido a las diferentes situaciones clínicas de los paciente con cáncer de tiroides diferenciado (CTD) posttiroidectomía, los objetivos de la terapia con <sup>131</sup>I son distintos. Por lo tanto, su denominación debe ser dirigida al objetivo que se quiere obtener y que, en resumen, se muestran en la literatura.<sup>1,2,10,11</sup> TABLA 25.1.

## Terapias con <sup>131</sup>I

### TERAPIA ABLATIVA (ABLACIÓN CON <sup>131</sup>I)

Destrucción del tejido tiroideo normal residual macroscópico (remanente) en el lecho tiroideo después de una tiroidectomía total o casi total en pacientes con CTD. La dosis recomendada es 30 mCi (1,11 GBq) de <sup>131</sup>I, por vía oral, bajo cuidados de radioprotección y aislamiento.<sup>2,10,11</sup>

### TERAPIA ADYUVANTE

Uso de <sup>131</sup>I para destruir el cáncer de tiroides microscópico desconocido y/o sospechoso, con el objetivo de disminuir la recurrencia de enfermedad y, así, mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia específica por la enfermedad. La dosis recomendada es de 75 a 150 mCi (2,7- 5,55 GBq) de <sup>131</sup>I, por vía oral, bajo cuidados de radioprotección y aislamiento.<sup>2,10,11</sup>

**TABLA 25.1. OBJETIVOS DE LA TERAPIA CON <sup>131</sup>I**

Objetivo	Terapia con <sup>131</sup> I		
	Ablativa	Adyuvante	De enfermedad conocida
• Estadificación inicial	+	+	+
• Facilitar el seguimiento	+	+	+
• Mejorar la supervivencia específica de enfermedad	-	+	+
• Disminución de recurrencia	-	+	-
• Mejorar la supervivencia libre de progresión	-	+	+
• Intención curativa	-	+	+
• Intención paliativa	-	-	+

### TERAPIA DE ENFERMEDAD CONOCIDA

Es el uso del yodo radioactivo para destruir lesiones no resecables o con resección incompleta, metástasis funcionantes conocidas, ya sean locorregionales o a distancia. La dosis recomendada a administrar es de 100 a 200 mCi (3,7-7,4 GBq) de  $^{131}\text{I}$ , por vía oral, bajo cuidados de radioprotección y aislamiento.<sup>2,10,11</sup>

### Preparación del paciente para la administración de $^{131}\text{I}$

Una vez se ha evaluado que el paciente va a recibir terapia con  $^{131}\text{I}$ , este debe ser preparado con la finalidad de optimizar la captación del yodo radioactivo por las células de la tiroides.<sup>1,3,4,7</sup>

### CÓMO EVITAR LA SATURACIÓN YÓDICA

Se debe evaluar que el paciente no esté en situación de saturación yódica, que vaya a afectar la captación del  $^{131}\text{I}$ . Para esto, se recomienda lo siguiente:

- Los niveles de TSH sean mayores de 30 mUI/mL. Este objetivo se puede lograr mediante la supresión de levotiroxina durante 3 a 4 semanas, o mediante la administración de TSHrh. En caso se prepare al paciente con supresión de levotiroxina, se recomienda que a la segunda semana de suspensión se realice el dosaje de TSH sérico, con la finalidad de evitar que permanezca mucho tiempo en estado hipotiroideo y, así, minimizar los síntomas.<sup>2-4,10</sup>
- El paciente realice una dieta baja en yodo, durante las dos semanas previas a la fecha programada de recibir la dosis de  $^{131}\text{I}$ , y continuarla hasta tres días posteriores a la administración de este, con la finalidad de evitar la competición entre el yodo ingerido en la dieta y el  $^{131}\text{I}$ .<sup>1,4</sup>
- Evitar el consumo de suplementos minerales o multivitamínicos, además del uso de sustancias antisépticas que contengan yodo, de 4 a 6 semanas previas al tratamiento.<sup>1,4</sup>
- Evitar todos los suplementos herbales (en especial, cuando no está claro cuánto yodo contiene).<sup>9</sup>
- Se debe evitar someter a exploraciones radiológicas que incluyan el uso de contraste yodado al menos durante 3 semanas antes.<sup>1</sup>
- No está indicado realizar el rastreo diagnóstico con  $^{131}\text{I}$  previo a la administración de dosis terapéutica de este de forma rutinaria. Está indicado en casos excepcionales previa evaluación del grupo de manejo multidisciplinario.<sup>1-3,8</sup>
- De acuerdo con la dosis a administrar se debe valorar la hospitalización en habitaciones diseñadas como zonas de radiación controlada, para reducir la exposición del personal y el público en general.<sup>5</sup>
- En los pacientes con insuficiencia renal, en especial, si están en diálisis hay que individualizar la dosis y las medidas de protección, ya que el  $^{131}\text{I}$  es excretado predominantemente por vía renal.<sup>6</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luster M, Clarke S, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen W et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59.
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 Jan 1;26(1):1-133.
3. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Recomendações da Sociedade Latino-Americana de Tireoide para diagnóstico e manejo do carcinoma diferenciado de tireoide*. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53: 884-897.
4. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with I131 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53(10):1633-51.
5. Zerdoud S, Leboulleux S, Clerc J, Leenhardt L, Bournaud C, Al Ghuzlan A, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann d'Endocrinologie*. 2017;41:S1-22.
6. Gallegos-Villalobos A, García-López F, Escaladab C, Ortiza JJ, Cardonac J, et al. Uso de yodo radioactivo I -radiactivo y monitorización de radioactividad en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Nefrología* 2014;34;3;317-22
7. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol*. 2017;19(3):279-87.
8. Danilovic DLS, Coura-Filho GB, Recchia GM, Castroneves LA, Marui S, Buchpiguel CA, et al. Is there a role for diagnostic scans in the management of intermediate-risk thyroid cancer? *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(8):475-483.
9. Campenni A, Barbaro D, Guzzo M, Capocetti F, Giovannella L. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life - practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine*. 2020;70:280-291.
10. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210046
11. Tuttle M, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of I131 Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular I. *Thyroid*. 2019;29(4):461-70.



## ¿Cuándo está indicada la TSH recombinante humana (TSHrh) y cuál es el procedimiento de administración?

### **Dra. Patricia Saavedra-Sobrados**

Se recomienda que para recibir terapia con  $^{131}\text{I}$  el paciente mantenga niveles de tirotropina (TSH) endógena mayor de 30 mUI/mL, la forma habitual de lograrlo es con la supresión de la ingesta de la levotiroxina. Sin embargo, la TSH recombinante humana (TSHrh, también llamada tirotropina alfa) es una alternativa válida a fin de evitar que el paciente quede en estado hipotiroideo.<sup>1</sup>

La tirotropina alfa es una glucoproteína heterodimérica cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la TSH secretada por la hipófisis, y tiene propiedades bioquímicas comparables a esta. Se presenta como un polvo liofilizado, estéril no pirógeno que se reconstituye con agua estéril y se administra por vía intramuscular.<sup>2</sup>

El esquema de administración recomendada es de 0,9 mg de TSHrh, por vía intramuscular, cada 24 horas, dos días previos a la terapia con yodo radioactivo.<sup>2,3</sup>

### **Indicaciones para el uso de la TSHrh**

Su uso está recomendado en las siguientes situaciones:

#### **ABLACIÓN REMANENTE TIROIDEO Y MANEJO ADYUVANTE CON $^{131}\text{I}$**

El empleo de la TSHrh se considera una alternativa válida de preparación previa al tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Se observa una mejor calidad de vida para el paciente, con menores complicaciones secundarias a la terapia en sí y menor incidencia de efectos secundarios debido al hipotiroidismo por suspensión de levotiroxina.<sup>1,3-8</sup>

La TSHrh se puede usar en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado de cualquier nivel de riesgo, con comorbilidad significativa, que pueda impedir la retirada de la hormona tiroidea antes de la administración de yodo radioactivo, debido a que podría exacerbarse de forma aguda con el hipotiroidismo y podría conducir a un evento adverso grave.<sup>1,4</sup>

- Incapacidad para conseguir una respuesta de TSH endógena adecuada con la retirada de la hormona tiroidea.<sup>1</sup>

#### **TRATAMIENTO DE METÁSTASIS CON YODO RADIOACTIVO**

No se recomienda el empleo de TSHrh como método de preparación en el tratamiento de metástasis a distancia. Sin embargo, cuando la comorbilidad impide el hipotiroidismo



(comorbilidades médicas o psiquiátricas o insuficiencia hipofisiaria), puede considerarse el empleo de la TSHrh.<sup>1,5,6,8</sup>

Hay que tener especial precaución cuando hay metástasis cerebrales o espinales, porque existe el riesgo de complicaciones clínicamente significativas. Hay que valorar el empleo de corticoterapia o el manejo conjunto con radioterapia.<sup>9</sup>

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Jan 1;26(1):1-133.
2. THYROGEN@(thyrotropin alfa) for injection. Genzyme. 1998.
3. Dehbi H, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low dose radioiodine ablation and rTSH for CDT (HiLo); long term results of an open label. *Lancet UK*. 2019;7,44-51.
4. Gallegos A, García et al. Uso de yodo radioactivo I -radioactivo y monitorización de radioactividad en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Nefrología*. 2014;34;3:317-22.
5. Campenni A, Barbaro D, Guzzo M, Capocetti F, Giovannella L. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life - practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine*. 2020;70:280-291.
6. Ylli D, Van Nostrand D, Wartofsky L. Conventional radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):181-97.
7. Tang C, Thang S, Zaheer S, Kwan C, Ng D. Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in an Asian population. *Endocrine*. 2020;69:126-132.
8. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210046
9. National Institute for Health and Care Excellence. (2023). Thyroid cancer: assessment and management [NICE Guideline N.º 230]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng230>

## ¿Cuándo está indicado el rastreo corporal total diagnóstico con $^{131}\text{I}$ ?

### Dr. Antonio A. Delgado-Huaco

Existen tres tipos de rastreos corporales totales (RCT):

- RCT preterapia/postoperatorios.
- RCT de seguimiento (*follow up*) (6 a 12 meses postterapia).
- RCT de vigilancia (*surveillance*).

Los dos radiotrazadores más comunes son el  $^{123}\text{I}$  y el  $^{131}\text{I}$ .

- $^{123}\text{I}$ . Ciclotrón, tiempo de semivida de 13 horas, emisor gamma, mayor calidad de imagen, menor aturdimiento tiroideo, caro.
- $^{131}\text{I}$ . Reactor nuclear, tiempo de semivida de 8,2 días, emisor beta, menor costo, rápidamente disponible, aturdimiento tiroideo.

### Preparación

En relación a la preparación, se sugiere una dieta baja en yodo, durante los 14 días previos a la dosis; suspensión de levotiroxina de 3 a 4 semanas, las dos primeras semanas se puede reemplazar con T3 (Citomel®) y las dos últimas semanas sin ninguna hormona tiroidea.

Otra forma de preparación es con el uso de TSH-rh (tirotropina alfa), con una microsuspensión (5 días) de levotiroxina.

El estudio debe estar acompañado de laboratorio predosis rastreo, donde se recomienda obtener un valor de TSH mayor de 30 UI/mL, acompañado de valores de tiroglobulina y anticuerpo antitiroglobulina estimulada.

### RCT postoperatorio/preterapia

Los RCT postoperatorios/preterapia diagnósticos  $^{131}\text{I}$  pueden ser útiles cuando la extensión del remanente tiroideo o la enfermedad residual no se puede determinar con precisión a partir del informe quirúrgico o la ecografía del cuello, y cuando los resultados pueden alterar la decisión de tratar o la actividad de RAI que se va a administrar. La identificación y la localización de los focos de captación puede mejorarse mediante la tomografía computarizada por emisión de fotón único con tomografía computarizada (SPECT/TC). Cuando se realizan, las exploraciones diagnósticas previas a la terapia deben utilizar  $^{123}\text{I}$  (1,5-3 mCi) o una actividad baja de  $^{131}\text{I}$  (1-3 mCi), con la actividad terapéutica administrada de manera óptima dentro de las 72 horas posteriores a la actividad diagnóstica.<sup>1</sup>

## RCT de seguimiento

RCT realizado después del primer tratamiento postablación de remanente con  $^{131}\text{I}$  o la terapia adyuvante con  $^{131}\text{I}$ . Los pacientes de riesgos bajo e intermedio (características de menor riesgo) con una tiroglobulina indetectable con ingesta de hormona tiroidea, con anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) negativos y una ecografía negativa (excelente respuesta a la terapia) no requieren RCT diagnósticos de rutina durante el seguimiento.<sup>1</sup>

Los RCT diagnósticos, ya sea con retiro de la hormona tiroidea o uso de TSH-rh, 6 a 12 meses después de la terapia adyuvante con  $^{131}\text{I}$  puede ser útil en el seguimiento de pacientes con riesgo alto o intermedio (características de mayor riesgo) de enfermedad persistente y debe hacerse con  $^{123}\text{I}$  o baja actividad de  $^{131}\text{I}$ .<sup>1</sup>

Un RCT diagnóstico puede estar indicado en tres entornos clínicos primarios:

- Pacientes con captación anormal fuera del lecho tiroideo en el RCT postterapia.
- Pacientes con RCT postterapia  $^{131}\text{I}$  poco informativa, debido a grandes restos tiroideos con alta captación de  $^{131}\text{I}$ , que pueden dificultar la visualización de una captación más baja en los ganglios linfáticos del cuello.
- Pacientes con AcTg, en riesgo de medición de tiroglobulina falsamente negativa, incluso cuando la ecografía del cuello no muestra ningún hallazgo sospechoso.<sup>1</sup>

El RCT con uso de la SPECT/TC realizado después de la administración de una actividad diagnóstica o terapéutica (30 mCi o más) de  $^{131}\text{I}$  se asocia con un mayor número de pacientes con un diagnóstico de ganglio linfático metastásico y con una disminución de la frecuencia de hallazgos equívocos.

La porción de TC de la SPECT/TC proporciona información adicional sobre lesiones no ávidas de yodo; el uso de la SPECT/TC cambió las clasificaciones de riesgo tumoral en el 25 % de los pacientes, según la clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer, y en el 6 % de los pacientes, según la clasificación ATA de riesgo de recidiva. Asimismo, el uso de la SPECT/TC cambió el manejo del tratamiento en el 24 al 35 % de los pacientes, por disminución de la tasa de hallazgos equívocos.<sup>1</sup>

## RCT de vigilancia

Los RCT de vigilancia deben diferenciarse de los RCT basales de seguimiento y los RCT previos a la terapia. Los objetivos de estos tres tipos de exploraciones son significativamente diferentes. Sin embargo, los RCT de vigilancia con yodo radioactivo ya no están indicados de forma rutinaria en pacientes de riesgo bajo con una tiroglobulina indetectable en uso de hormona tiroidea con AcTg negativos y una ecografía negativa.<sup>5</sup>

Se pueden considerar los RCT de vigilancia en pacientes que tienen un riesgo intermedio o alto de enfermedad persistente o recurrente y/o AcTg positivos.<sup>5</sup>

Estos RCT de vigilancia pueden realizarse al tercer, quinto, décimo, decimoquinto año y así sucesivamente.

Se justifica una mayor evaluación de la utilidad de los RCT iniciales de seguimiento y los RCT de vigilancia de detección en pacientes con enfermedad de riesgo alto.<sup>5</sup>

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 American Thyroid Association DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
2. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med*. 2009;50(1):18-23; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.052746>
3. McDougall IR. 74 MBq radioiodine 131I does not prevent uptake of therapeutic doses of 131I (i.e. it does not cause stunning) in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 1997;18:505-512.
4. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1163-1171, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3630>
5. Wartofsky L, Van Nostrand D. *Thyroid Cancer A comprehensive guide to clinical management*. Third edition. New York: Springer; 2016.



## ¿Cuándo está indicado el rastreo corporal total postablatoivo?

**Dr. Antonio A. Delgado-Huaco**

El rastreo corporal total (RCT) postterapia (con o sin SPECT/TC) es recomendado después de la ablación o del tratamiento con yodo radioactivo, para informar el estadio de la enfermedad y documentar la avidéz por el yodo radioactivo de cualquier enfermedad estructural.<sup>1</sup>

La imagen postterapéutica con yodo radioactivo es de especial importancia si no se ha realizado previamente una imagen postoperatoria con yodo radioactivo. Sin embargo, hallazgos de nuevas lesiones en comparación con la imagen postoperatoria de yodo radioactivo no es una observación rara.<sup>2</sup> Sin embargo, se ha demostrado buena concordancia entre la imagen postoperatoria y la imagen postterapéutica con yodo radioactivo, en dos grandes estudios simples institucionales de la Universidad de Stanford (96 % de concordancia en 147 pacientes) y la Universidad de Michigan (92 % de concordancia en 303 pacientes).<sup>3,4</sup>

Sin embargo, cuándo se debe de realizar el RCT postterapia es controversial. Esta exploración se realiza entre los 3 y 7 días después de la ablación con yodo radioactivo o tratamiento adyuvante y ha demostrado ser útil y se realiza rutinariamente.

Si se está realizando solo un rastreo temprano de 3 días o solo un rastreo tardío de 7 días y esa exploración es negativa, esto no significa necesariamente que el cáncer de tiroides diferenciado del paciente ya no es ávido por el yodo radioactivo. Basado en los datos de Salvatori et al., se clasificaría erróneamente a ese paciente como radioyodo negativo en el 7,5 % al 12,5 % de los casos. Por tanto, se propone que tal vez se desee considerar realizar un rastreo temprano a los 3 a 4 días, y si esa exploración es negativa, se considerará realizar un rastreo tardío a los 7 días. Esto daría lugar a que solo el 12,5 % de los pacientes requieran una segunda exploración.<sup>5</sup>

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 ATA.
2. Schmidt S, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med*. 2009;50(1):18-23.
3. McDougall IR. 74 MBq radioiodine 131I does not prevent uptake of therapeutic doses of 131I (i.e. it does not cause stunning) in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 1997;18:505-512.
4. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I Scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1163-1171.
5. Wartofsky L, Van Nostrand D. *Thyroid cancer A comprehensive guide to clinical management*. Third Edition. New York: Springer; 2016.



## ¿Cuáles son los niveles óptimos de TSH en pacientes postoperados, según el riesgo de recurrencia?

**Dr. Carlos Antonio Zea-Núñez**

La supresión de nivel de tirotrópina (TSH) ha sido un objetivo en el tratamiento posquirúrgico de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, con la finalidad de disminuir la recurrencia tumoral.<sup>1</sup>

No obstante, existe poca evidencia y controversias sobre su efectividad clínica.<sup>2,3</sup> Además, esta práctica no está exenta de efectos secundarios relacionados con el estado de hipertiroidismo subclínico a la que se somete al paciente durante un largo período de tiempo.<sup>4</sup>

Existe información de que la recurrencia de la enfermedad está en relación con las características encontradas en cada paciente<sup>5</sup> que se pueden clasificar en los grados de riesgo de recurrencia.<sup>6</sup>

Por tanto, se propone que los objetivos de TSH sean de acuerdo a los grados de recurrencia según la recomendación de la ATA 2015.<sup>6</sup>

- **PACIENTE DE RIESGO BAJO.** TSH de 0,5 a 2 mU/L.
- **PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO.** TSH de 0,1 a 0,5 mU/L.
- **PACIENTES DE RIESGO ALTO.** TSH menor de 0,1 mU/L.

Los pacientes con lobectomía se consideran de riesgo bajo.

### **EVALUACIÓN POSTOPERATORIA ANUAL PARA CLASIFICAR AL PACIENTE DE ACUERDO A LA RESPUESTA**

- **EXCELENTE RESPUESTA.** TSH objetivo de 0,5 a 2 mU/L.
- **EXCELENTE RESPUESTA EN PACIENTES DE RIESGO ALTO.** TSH objetivo de 0,1 a 0,5 mU/L, durante cinco años.
- **RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA.** TSH objetivo de 0,1 a 0,5 mU/L. Considerar el objetivo de TSH menor de 0,1 mU/L, de acuerdo al riesgo inicial del paciente.
- **RESPUESTA ESTRUCTURAL INCOMPLETA.** TSH objetivo menor de 0,1 mU/L en forma indefinida.
- **RESPUESTA INDETERMINADA.** TSH objetivo de 0,1 a 0,5 mU/L.

Considerar estos objetivos con base en la relación riesgo/beneficio de los pacientes en caso de menopausia, taquicardias, osteopenia, edad mayor de 60 años, osteoporosis y fibrilación auricular de acuerdo a la TABLA 29.1.



**TABLA 29.1.** OBJETIVOS DEL VALOR DE TSH, SEGÚN RIESGO-BENEFICIO Y CLASIFICACIÓN DINÁMICA

Riesgos por supresión de TSH	Respuesta excelente	Respuesta Indeterminada	Respuesta bioquímica incompleta	Respuesta estructural incompleta
Menopausia				
Taquicardia				
Osteopenia				
Mayor de 60 años				
Osteoporosis				
Fibrilación auricular				

Supresión sugerida	
TSH 0,5 mU/L a 2 mU/L	No supresión
TSH 0,1 mU/L a 0,5 mU/L	Supresión leve
TSH < 0,1 mU/L	Supresión completa

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Guthrie LC, Pucino F, OSarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34:554-64.
- Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA & Smit JW. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2610-2615.
- Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4576-83.
- Reverter JL, Colomé E. Posibles efectos adversos del tratamiento supresor de la TSH en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:75-83.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8:737-44.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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.

## ¿Es importante el tiempo de duplicación de la tiroglobulina en el seguimiento del cáncer de tiroides?

**Dra. Susana Tara-Britto**

La respuesta es sí. Para contestar la pregunta se ha revisado la evidencia más trascendente.

### **Rol del tiempo de duplicación de la tiroglobulina (TDTg) en el cáncer de tiroides bien diferenciado (CTD)**

El metaanálisis de Giovanella et al.<sup>1</sup> evaluó 11 estudios con 1 410 pacientes. Como las recurrencias en el CTD se pueden dar hasta en un 20 % y el 10 % de los pacientes tienen un fenotipo agresivo, el TDTg puede contribuir a predecir la respuesta al tratamiento.

La razón de este estudio fue contestar las siguientes preguntas:

- ¿Los valores del TDTg son indicativos de respuesta a tratamientos de pacientes con CTD?
- ¿Es el valor del TDTg predictivo de la positividad del CTD a la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) –PET/TC-FDG–?
- ¿Son los valores del TDTg predictivos del pronóstico del CTD?

### **Metaanálisis de Giovanella**

#### **DISEÑO**

Realización de una revisión sistemática y metaanálisis.

#### **MÉTODOS**

La metodología fue registrada en la database PROSPERO (CRD42021257947). La revisión sistemática fue hecha en Pub Med, Web of Science y Scopus, de junio a agosto de 2021.

#### **RESULTADOS**

En los resultados obtenidos de los 11 estudios y 1 421 pacientes se encontró: Asociación positiva entre el TDTg menor de un año y recurrencia o progresión de enfermedad. Los resultados se consignan en la TABLA 30.1.

- Se estableció la relación entre el TDTg y la positividad en la PET/TC. El área bajo la curva fue 0,86 (IC95%: 0,83-0,89); la sensibilidad, 0,84 (0,64;0,94); la especificidad, 0,71 (0,35; 0,92); razón de posibilidades diagnóstica (*odds ratio* diagnóstica), 13,1 (3,1; 55,0); razón de verosimilitud (*likelihood ratio*, LR) positiva, 2,9 (1,0; 8,1); LR negativa, 0,22 (0,1; 0,5).

**Tabla 30.1.** CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS (n = 11)

Autor	Año/país	N	Edad	% H (H/M)	CTP	CTF	P CTD	PD ova	TSH	TDTg	Seg	n MTg
• Miyauchi	2011, Japón	426	51,5	18,1 (77/349)	426	0	CTP	0	S < 0,1	137	7,3	≥ 4
• Giovannella	2013, Suiza	102	48,2	24,5 (25/99)	87	37	CTP	0	S < 0,01-02	102	3,8	2
• Kelders	2014, Alemania	65	58	40 (26/39)	14	29	CTF	2	NR	9	NR	5
• Rössing	2016, Alemania	99	16-77	37,3 (37/62)	33	66	CTF	0	< 0,3	99	4,7	≥ 3
• Wassermann	2016, Francia	91		< 45: 14 (15%)	47	29	CTP	15	< 0,2	31	8,7	2
				≥ 45: 77 (85%)	38 (35/56)	47	29	CTP	15	< 0,2	31	8,7
• Verburg	2017, Alemania	174	NR	43 (75/99)	102	72	CTP	0	S	174	8,9	≥ 4
• Manohar	2018, EE. UU.	62	63,2	59,6 (37/25)	44	18	CTP	0	S	50	11,1	≥ 4
• Iwasaki	2019, Japón	147	70,3	41,6 (32/45)	65	12	CTP	0	*	128	5,1	≥ 4
• Zhang	2020, Japón	21	62,5 ± 14,1	47,6 (10/11)	16	5	CTP	0	< 0,1	21	157 d	≥ 4
• Albano	2021, Italia	139	56	54 (75/64)	72	53	CTF	14	S	139	3,7	≥ 2
• Araz	2021, Turquía	95	52,6	54 (15/13)	4	22	CTF	2	< 0,1	28	7,1	3

N: número de pacientes; % H (H/M): porcentaje de hombres (hombres/mujeres); CTP: carcinoma de tiroides papilar; CTF: carcinoma de tiroides folicular; P CTD: prevalencia de cáncer de tiroides determinado; PDova: poco diferenciado, oncocítico o variante agresiva; TSH: tirotropina; TDTg: pacientes incluidos en tiempo de duplicación de tiroglobulina; Seg: años de seguimiento; n MTg: número de mediciones de tiroglobulina;  
S: supresión; NR: no reportado; d: días.  
\* TSH no elevada sin ninguna otra indicación

- Para pacientes con TDTg menor de un año (n = 247), el ratio de riesgo de sobrevida fue 2,09 (IC95%: 1,49; 2,94).

## CONCLUSIONES

Entre las conclusiones encontradas están las siguientes:

- El TDTg valora la respuesta predictiva en el tratamiento y la recurrencia de enfermedad en los pacientes con CTD, así como la sobrevida.
- Incrementa la tasa de detección de la PET/TC-FDG.

## TDTg indica la respuesta al tratamiento en pacientes con CTD

Existen estudios que demuestran una asociación positiva entre el TDTg menor de un año y la recurrencia o la progresión.

- Miyauchi y col.<sup>2</sup> reportaron tasas de recurrencia locorregional más altas en pacientes con TDT menor de un año (43,8% a los 5 años; 78,6 % a los 10 años) que en pacientes con TDTg de uno a tres años (23,5 % a los 5 años; 72,6 % a los 10 años) y que en pacientes con TDTg de tres o más años (23,6 % a 5 años; 42,5 % a los 10 años).<sup>2</sup>
- Kelders y col.<sup>3</sup> mostraron progresión de CTD en 8 de 9 pacientes con TDTg menor de un año.
- Verburg y col., en una muestra de 174 pacientes, observaron recurrencia en 8 pacientes con TDTg menor de un año y no en los mayores de un año.<sup>4</sup>

- Zhang y col. reportaron progresión de enfermedad en los pacientes con TDTg menor de un año.<sup>5</sup>

Es interesante que solo en un estudio, realizado por Iwasaki y col.,<sup>6</sup> para evaluar el efecto de inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) en el CT avanzado, no se encuentra relación entre el TDTg y la progresión de enfermedad. Aunque es un grupo diferente, se debe recordar que los cánceres desdiferenciados y con anticuerpos antitiroglobulina altos no tienen correlación en el valor de la tiroglobulina con la cantidad de enfermedad, como era el caso de los pacientes evaluados por este grupo.

### El valor del TDTg es valor predictivo de positividad en los estudios de PET/TC-FDG en pacientes con CTD

El TDTg es predictivo de positividad en la PET/TC-FDG. En varios estudios se usó la curva característica operativa del receptor de resumen jerárquico (HSROC, siglas del inglés *hierarchical summary receiver operating characteristic curve*). El área bajo la curva (AUC) fue 0,86 (IC95%: 0,83; 0,89). La sensibilidad y la especificidad fueron de 0,84 (IC95%: 0,64; 0,94) y 0,71 (IC95%: 0,35; 0,92), respectivamente.<sup>3,5,6,7</sup>

### El TDTg predice la sobrevida de los pacientes con CTD

Hay siete estudios que fueron revisados en el análisis comparativo principal del metaanálisis Giovanella 2022, sobre el ratio del riesgo de sobrevida entre pacientes con TDTg menor de un año y mayor de un año.<sup>2-4,6,9-11</sup>

Para pacientes con TDTg menor de un año (n=247), el ratio de riesgo fue 2,09 (IC95 %: 1,49; 2,94) (test de v:  $z = 4,25$ ,  $P < 0,001$ ; test de homogeneidad:  $Q = \chi^2 (6) = 8,06$ ,  $P = 0,23$ ;  $I^2 = 25,6\%$ ). Con las correcciones, el ratio de riesgo para los pacientes (n = 159) con TDTg menor de un año fue 1,93 (IC95 %: 1,47; 2,54) (test de v:  $z = 4,70$ ,  $P < 0,001$ ; test de homogeneidad:  $Q = \chi^2 (6) = 4,03$ ,  $P = 0,40$ ;  $I^2 = 0,83\%$ ). El ratio de riesgo se incrementó en pacientes con cáncer de tiroides papilar (CTP), el tipo de cáncer más frecuente, donde el TDTg menor de un año (n = 127) fue 2,38 (IC95 %: 1,71; 3,30).

El metaanálisis de Giovanella et al.<sup>1</sup> demostró que los valores del TDTg pueden predecir la respuesta al tratamiento y la recurrencia de enfermedad en pacientes con CTD, así como la supervivencia.

Asimismo, el TDTg incrementó significativamente la tasa de detección de la PET/TC-FDG.

De acuerdo a estos hallazgos, el TDTg menor de un año debería alertar el diagnóstico agresivo y las respuestas al tratamiento.

En la revisión de los estudios, desde Miyauchi, en 2011, hasta el metaanálisis de Giovanella,<sup>1</sup> se puede demostrar que si sería importante considerar al TDTg como un marcador tumoral eficiente y seguro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giovanella L, Garo ML, Albano D, Gorges R, Ceriani L. The role of thyroglobulin doubling time in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9066573/#>
2. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21:707-716. (10.1089/thy.2010.0355) [PubMed].
3. Kelders A, Kennes LN, Krohn T, Behrendt FF, Mottaghy FM, Verburg FA. Relationship between positive thyroglobulin doubling time and 18F-FDG PET/CT-positive, 131I-negative lesions. *Nucl Med Commun*. 2014;35:176-181. (10.1097/MNM.0000000000000025) [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Verburg FAM, Mäder U, Grelle I, Giovanella L, Reiners C, Hänscheid H. Only a rapid complete biochemical remission after 131I-therapy is associated with an unimpaired life expectancy in differentiated thyroid cancer. *Horm Metabol Res*. 2017;49:860-868. (10.1055/s-0043-119462) [PubMed]
5. Zhang X, Higuchi T, Tomonaga H, Lamid-Ochir O, Bhattarai A, Nguyen-Thu H, et al. Early detection of progressive disease using thyroglobulin doubling-time in metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine. *Nucl Med Commun*. 2020;41:350-355. (10.1097/MNM.0000000000001154) [PubMed]
6. Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Sakai R, Nakayama H, et al. Treatment outcomes of differentiated thyroid cancer with distant metastasis improve by tyrosine kinase inhibitors. *Oncology Letters*. 2019;17:5292-5300. (10.3892/ol.2019.10180) [PMC free article] [PubMed]
7. Araz M, Soydal Ç, Ozkan E, Akkus P, Nak D, Kucuk NÖ, Kir KM. Role of thyroglobulin doubling time in differentiated thyroid cancer and its relationship with demographic-histopathologic risk factors and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography parameters. *Cancer Biother Radiopharms*. 2021;36:425-432. (10.1089/cbr.2019.3203) [PubMed]
8. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, Ceriani L. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nuc Med Mol Imag*. 2013;40:874-880. (10.1007/s00259-013-2370-6) [PubMed]
9. Albano D, Tulchinsky M, Dondi F, Mazzeletti A, Bertagna F, Giubbini R. The role of Tg kinetics in predicting 2-[(18)F]-FDG PET/CT results and overall survival in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with detectable Tg and negative 131I-scan. *Endocrine*. 2021;74:332-339. (10.1007/s12020-021-02755-5)
10. Rossing RM, Jentzen W, Nagarajah J, Bockisch A, Gorges R. Serum thyroglobulin doubling time in progressive thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1712-1718. (10.1089/thy.2016.0031) [PubMed]
11. Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist*. 2016;21:50-58. (10.1634/theoncologist.2015-0107)

## ¿Cómo debe hacerse la evaluación de la respuesta inicial al tratamiento según el riesgo de recurrencia?

### **Dra. Erika Oporto-Yucra**

El estadiaje del cáncer de tiroides diferenciado (CTD), que sugiere la Unión Internacional contra el Cáncer-Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (UICC-AJCC, siglas del inglés *Union for International Cancer Control-American Joint Committee on Cancer*), basado en el resultado de la histopatología y la edad del paciente, muestra una buena correlación con el riesgo de mortalidad.<sup>1</sup>

La estadificación recomendada por la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) y la Asociación Europea de Tiroides (ETA) muestra una mejor correlación con el curso de la enfermedad, pues incluye el riesgo asociado con otras características clinicopatológicas importantes (histología específica, tamaño y localización de metástasis, estado funcional de las mismas y la efectividad de la terapia inicial.<sup>2-4</sup>

Estas estadificaciones pueden predecir mejor el riesgo de recurrencia y un buen seguimiento debe tener en cuenta este riesgo. En el caso de los pacientes con riesgo muy bajo o riesgo bajo, se tendrá como principal objetivo reconfirmar la ausencia de enfermedad luego de haber recibido el tratamiento inicial. Pero en los pacientes de riesgo intermedio y alto, el objetivo es detectar tempranamente la persistencia o recurrencia de enfermedad.

El tiempo para realizar la evaluación de la respuesta inicial en pacientes con riesgo alto sería idealmente desde los seis meses. Sin embargo, en los pacientes con riesgo bajo, la tendencia actual es diferir esta evaluación que, incluso, podría ser dentro de los dos primeros años luego del tratamiento.<sup>5,6</sup>

No se debe olvidar, sin embargo, que estas calificaciones del riesgo al inicio del tratamiento son estáticas. En 2008, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MS-KCC) diseñó un sistema de reclasificación de los pacientes con CTD a los dos años del tratamiento inicial, añade datos clínicos adicionales durante el seguimiento (*ongoing risk stratification*) En 2011, Castagna y col.<sup>6</sup> revisan el sistema previo Estratificación Dinámica del Riesgo (DRS). En 2014, en el Consenso Intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con CTD define el estado de la enfermedad luego del tratamiento inicial en tres grupos.<sup>5</sup>

- **REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD.** Paciente sin evidencia clínica de enfermedad. Con ultrasonido de partes blandas de cuello (luego de los seis meses de tratamiento inicial) sin evidencia estructural de enfermedad. Tiroglobulina (Tg) indetectable (menor de 1 ng/mL) bajo terapia hormonal y luego del estímulo (TSH elevada) en ausencia de anticuerpos anti-Tg (AcTg).

- **PERSISTENCIA ESTRUCTURAL.** Enfermedad persistente demostrable clínicamente, o por estudios por imágenes (rastreo corporal total, ecografía, tomografía computarizada, etc.) en general asociados a niveles estimulados o bajo terapia de Tg mayor de 1 ng/mL, con AcTg negativos.
- **PERSISTENCIA BIOQUÍMICA.** Niveles de Tg mayor de 1 ng/mL, bajo terapia o luego de estimulada con ausencia de correlación estructural.

Se debe tener en cuenta que en varios estudios se ha visto que el hecho de contar con una Tg elevada sin evidencia de enfermedad estructural no brinda una evidencia clara de persistencia de enfermedad residual clínicamente significativa. Por esto, en casos de pacientes clínicamente libres de enfermedad con Tg detectable, es importante la evolución a través del tiempo. En la práctica, se ha observado que incluso valores iniciales de Tg estimulada mayores de 10 ng/mL no podrían considerarse como específicos para recurrencia o persistencia de enfermedad, pues pueden disminuir o incluso normalizarse luego del tratamiento con <sup>131</sup>I.<sup>7-10</sup>

Asimismo, en algunos casos cuando la Tg se encuentra en valores de 1 a 5 ng/mL, sin evidencia de enfermedad estructural, se ha observado que los niveles de Tg continúan descendiendo por varios años luego del tratamiento quirúrgico y del tratamiento complementario con yodo. Es decir, la Tg se hizo indetectable sin mediar ninguna intervención extra, simplemente con el paso del tiempo.<sup>11</sup>

También se ha observado en algunos casos, pacientes que reciben tratamiento supresivo con levotiroxina y presentan elevación de niveles de tiroglobulina. Esto constituiría un buen predictor de mortalidad en el caso de cáncer de tiroides de riesgo alto de recurrencia.<sup>12,13</sup>

La persistencia bioquímica postratamiento inicial es similar en los diferentes grupos de riesgo de recurrencia. Este porcentaje varía del 11 % al 22 %, según diferentes estudios.<sup>3,14-16</sup>

Es importante que las medidas de Tg y los AcTg deben ser realizadas en el mismo laboratorio y con el mismo método durante todo el seguimiento.<sup>17</sup> Cuando la Tg estimulada es menor del 0,5 ng/mL, la probabilidad de que el paciente se encuentre libre de enfermedad es del 98 % al 99,5 %.<sup>17,18</sup> También se demostró que la Tg de 0,2 ng/mL reduce la necesidad de realizar una Tg estimulada, pues una Tg en pacientes con terapia supresiva menor de 0,2 ng/mL rara vez se asocia a Tg estimulada mayor de 2 ng/mL (2,5 %).<sup>18,19</sup>

## Conclusión

Se considera, al igual que el Consenso Intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado,<sup>5</sup> que es importante realizar la evaluación inicial de respuesta al tratamiento teniendo en cuenta la clasificación de los pacientes en tres grupos: remisión, persistencia estructural y persistencia bioquímica.

Esta evaluación debe realizarse dentro de los dos primeros años, visto el riesgo de recurrencia. En pacientes de riesgo alto, podría ser conveniente realizar esta evaluación alrededor de los seis meses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York; Springer-Verlag; 2002.
2. American Thyroid Association (ATA). Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;26(1):1-133.
3. Pitoia F, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:884-887.
4. Pacini F, et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
5. Pitoia F, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014;52(2):85-118.
6. Castagna MG, 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;165:441-446.
7. Michael R, et al. A Risk-Adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer Control*. 2011;18(2):89-95.
8. Baudin E, et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1107-1111.
9. Schaap J, et al. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol*. 2002;5:117-124.
10. Sawka AM, et al. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3668-76. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031167>
11. Vaisman F, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol*. 2012;77:132-138.
12. Padovani R, et al. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(8):778-783.
13. Miyauchi A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21(7):707-16.
14. Piccardo A, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med*. 2013;38:18-24. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e318266d4d8>.
15. Tuttle 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(12):1341-1349. DOI: 10.1089/thy.2010.0178
16. Vaisman F, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011;21(12):1317-1322.
17. Castagna MG, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhtsh)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhtsh-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:76-81. DOI: 10.1210/jc.2007-1404.



18. Schulumberger M, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;92(7):2487-2495. DOI: 10.1210/jc.2006-0723.
19. Spencer CA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1121-1127.
20. Spencer CA, et al. Recombinant human thyrotropin symposium detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid.* 1999;9(5):435-441.
21. Mazzaferri EL, et al. Authors response: a consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4508-9.
22. Smallridge RC, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:82-7.

## ¿Cómo debe hacerse el seguimiento a largo plazo en relación a la respuesta inicial?

### **Dra. Gabriela Escudero Torres**

Tomando en cuenta que el cáncer de tiroides bien diferenciado (CTD) es una patología que mayormente tiene poca mortalidad y alta recurrencia, se hace indispensable realizar un seguimiento a largo plazo que parte de la respuesta inicial al tratamiento y va variando de acuerdo a la evolución de la enfermedad.

Por esto, se partirá de las terapias iniciales.

#### **Tratamiento quirúrgico**

Los objetivos de la cirugía son la eliminación de la enfermedad neoplásica con la menor morbilidad asociada a la cirugía y la reducción del riesgo de persistencia, recurrencia.

#### **TÉCNICAS**

- Lobectomía con o sin istmectomía.
- Tiroidectomía total.

#### **DESPUÉS DE LA CIRUGÍA Y DE LA ANATOMÍA HISTOPATOLÓGICA**

- Inicio de suplementación con levotiroxina (LT4), luego de tiroidectomía total.
- En pacientes en que la indicación y la dosis de yodo radioactivo (RAI) se definirá con el resultado de la biopsia operatoria y la medición de tiroglobulina (Tg) sérica, se recomendará iniciar LT4 el día siguiente a la operación.
- Luego, medir tiroglobulina bajo tratamiento con LT4 (Tg-LT4), durante 4 a 6 semanas poscirugía, cuando se alcance el nadir de la concentración de esta proteína en sangre.
- Una fórmula comúnmente usada para el cálculo de la dosis inicial es de 1,6 a 1,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ .
- En casos seleccionados, en los cuales se decida administrar radioyodo a la brevedad y en hipotiroidismo, se podría considerar no iniciar LT4 durante la hospitalización.

Vigilancia activa en microcarcinoma de tiroides papilar (MCTP) de riesgo bajo de morbilidad.

#### **NO PRESENTA NINGUNO DE LOS ELEMENTOS MENCIONADOS**

- Vigilancia activa como alternativa a la cirugía.
- Progresión lenta.

- Complicaciones quirúrgicas nulas, tumor de riesgo bajo de morbilidad.
- Progresión menor en pacientes entre 50 y 60 años y menores.
- No en menores de 18 años.
- Controles inicialmente cada 6 a 12 meses; luego, anual, por al menos dos años.
- Vigilancia activa en el MCTP de riesgo alto de morbilidad.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS/RADIOLÓGICAS

- Extensión extratiroidea, invasión o riesgo de invasión traqueal o de nervio laríngeo recurrente.
- Metástasis linfonodal.
- Metástasis a distancia (muy raro).
- Se recomienda seguimiento cada seis meses a un año con probabilidad de tratamiento con <sup>131</sup>I, de acuerdo al riesgo de recurrencia.

### Seguimiento inicial

La frecuencia e intensidad de controles dependerá de las consideraciones siguientes:

- Estudio histopatológico.
- Evaluación con biomarcadores (Tg y AcTg) e imágenes.
- Riesgo basal de recurrencia debe ser, considerado individualmente en cada paciente.
- El pilar del seguimiento en todo paciente con CTD es la ecografía cervical combinada con la medición de Tg-LT4 y AcTg.
- Los pacientes de riesgo alto de recurrencia, puede realizarse estudios de imágenes como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones con el radiofármaco 18-fluorodeoxiglucosa (PET/TC-FDG).
- En cada control debe evaluarse la respuesta del paciente a tratamiento, que se clasifica en las siguientes cuatro categorías:
  - Excelente.
  - Incompleta.
  - Bioquímica incompleta.
  - Estructural e indeterminada.
- El primer control de la respuesta al tratamiento se realiza a los 6 a 12 meses después del manejo inicial.
- Según el riesgo de recurrencia y la respuesta al tratamiento se planifica el seguimiento futuro.

En la Tabla 32.1, se evalúa la respuesta al tratamiento, según la terapia inicial en la clasificación dinámica.

**TABLA 32.1.** RESPUESTA AL TRATAMIENTO: DEFINICIONES, SEGÚN TIPO DE TERAPIA INICIAL, CON EL USO DE TIROGLOBULINA BAJO TERAPIA CON LEVOTIROXINA (Tg-LT4). CONSENSO CHILENO 2020 DE CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO

Respuesta al tratamiento	Tipo de terapia quirúrgica inicial		
	Tiroidectomía total con <sup>131</sup> I	Tiroidectomía total sin <sup>131</sup> I	Lobectomía
• Excelente	Tg-LT4 ≤ 0,2 ng/mL y AcTg e imágenes (-)	Tg-LT4 ≤ 0,2 ng/mL y AcTg e imágenes (-)*	Tg-LT4 < 30 ng/mL y estable; AcTg (-) e imágenes (-)*
• Indeterminada	Tg-LT4 > 0,2 ng/mL y ≤ 1 ng/mL y/o AcTg (+), estables o en (↑) y/o imágenes con hallazgos	Tg-LT4 > 0,2 ng/mL y ≤ 5 ng/mL y/o AcTg (+), estables o en (↑) y/o imágenes con hallazgos	AcTg (+), estables o en (↑) o imágenes con hallazgos no específicos
• Incompleta bioquímica	Tg-LT4 > 1,0 ng/mL y/o AcTg (+) y en (↓) e imágenes (-)	Tg-LT4 > 5,0 ng/mL y/o ↓ Tg en el tiempo, con TSH similar y/o AcTg (+) y en (↓) e imágenes (-)	Tg-LT4 en ascenso ante valor similar de TSH o > 30 ng/mL, y/o AcTg (+) y en (↓) e imágenes (-)
• Incompleta estructural	**Evidencia estructural de enfermedad independiente de Tg y de AcTg	**Evidencia estructural de enfermedad independiente de Tg y de AcTg	**Evidencia estructural de enfermedad independiente de Tg y de AcTg

Tg-LT4: tiroglobulina bajo tratamiento con levotiroxina  
 \*\* Evidencia estructural de enfermedad: ecografía, TC, PET o exploración sistémica altamente sugerente, con o sin biopsia confirmatoria.  
 \* En pacientes de riesgo bajo solo es necesario la ecografía cervical. Las otras imágenes pueden ser necesarias en pacientes de riesgo intermedio o alto.

## Conclusiones

### RESPUESTA EXCELENTE

- En los pacientes con riesgo inicial bajo o intermedio y respuesta excelente, la probabilidad de recurrencia es menor del 2 % (localizadas en el cuello):
  - Seguimiento con examen físico, Tg-LT4 y AcTg anual; la frecuencia de la ecografía puede espaciarse.
  - A los cinco años, los pacientes continuarán sus controles en centros de menor complejidad, con examen físico, medición de TSH, Tg-LT4 y AcTg cada uno a dos años. En caso de aumento significativo de Tg y/o AcTg, serán derivados a especialidad.
- En los pacientes de riesgo inicial alto, la probabilidad de recurrencia puede ser mayor con respuesta excelente,
  - Se mantendrá la TSH entre 0,1 y 0,5 mUI/mL, durante los primeros cinco años, con controles ecográficos anuales.
  - Luego de los cinco años, estos pacientes deben mantener control anual en centros especializados con examen físico, medición de Tg-LT4 y AcTg, e imágenes de control a criterio del especialista tratante.

### RESPUESTA INDETERMINADA

- Deben mantener un control con ecografía, Tg-LT4 y AcTg, inicialmente cada seis meses, durante los primeros dos años; luego, anual, si es estable.
- En pacientes de riesgo inicial bajo, con Tg-LT4 de 0,2 a 1,0 ng/mL, aproximadamente un 80 % permanecerá con niveles estables de Tg o descenderán en el tiempo, bastará con la evaluación de la tendencia de Tg-LT4 y ecografía anual.
- En pacientes de riesgo inicial intermedio o alto, con Tg-LT4 de 0,2 a 1,0 ng/mL, se sugiere una TC de tórax sin contraste solo si previamente no se ha realizado.
- En pacientes con riesgo inicial alto, considerar también otro método de imagen a distancia, según las características del tumor (PET/TC-FDG).
- En pacientes con niveles de Tg detectables, la enfermedad estructural es sugerente e indica la necesidad de mayor estudio, independiente del grupo de riesgo inicial.
- En pacientes con niveles de Tg en descenso o no detectables, la recurrencia estructural se hace poco probable.<sup>1</sup>
- Si la Tg-LT4 está en ascenso, se requiere de al menos dos mediciones de TSH con niveles similares, medidas cada tres a seis meses.
- No existe un rol para la tiroglobulina estimulada (Tg-est) en estos pacientes.

### RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA

- Del 30 % al 60 % de los pacientes que presentan Tg-LT4 mayor de 1,0 ng/mL pero con imagen negativa presentarán descenso de la Tg en la evolución. Se recomienda control periódico de Tg-LT4 e imágenes, según lo descrito a continuación:
  - Considerar imágenes adicionales (a la ecografía cervical), para descartar enfermedad a distancia, en pacientes con riesgo inicial intermedio o alto.
  - Realizar también en pacientes con riesgo inicial bajo con Tg-LT4 mayor de 1,0 ng/mL, en especial si está en ascenso.
- En pacientes con Tg-LT4 mayor de 1,0 ng/mL y en ascenso, especialmente en pacientes de riesgo de recurrencia inicial alto o intermedio, se recomienda realizar PET/TC-FDG.  
En caso de no disponer de PET/TC-FDG, se puede realizar estudio con TC.
  - Si es positivo, se trata según hallazgos.
  - Si es negativo, considerar el uso de radioyodo empírico (100 mCi), previa suspensión de LT4.<sup>1,3</sup>
- También se debe considerar PET/TC-FDG si la Tg-LT4 es mayor de 5,0 o 10,0 ng/mL (aun si no está en ascenso).

- No existe un rol para la Tg-est en estos pacientes. No aporta mayor información, ya que se conoce que tiene Tg-LT4 detectable y se espera que el valor posterior al estímulo sea aproximadamente 10 veces mayor al basal.

Lo importante es evaluar la presencia de posible enfermedad estructural a través de los estudios de imágenes.

El seguimiento posterior debe ser con Tg-LT4.

#### RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL

- Evaluar caso a caso. Considerar uso de RAI con o sin cirugía previa, según las características específicas de enfermedad persistente/recurrente.
- Considerar su uso para evaluar avidéz por RAI de enfermedad estructural.<sup>1</sup>
- TC o RM cada 6 a 12 meses, según la progresión.
- PET/TC-FDG. Para identificar la presencia de metástasis a distancia. Uso de RAI con o sin cirugía previa, según las características específicas de enfermedad persistente/recurrente.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATA 2015 y 2019: 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* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 30];26:1-133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462967>.
2. Consenso chileno 2020 de Cáncer diferenciado de tiroides
3. Grani G, Ramundo V, Falcone R, Lamartina L, Montesano T, Biffoni M, et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 25];104:4981-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31206157>



## ¿Qué imágenes están indicadas en la enfermedad estructural?

**Dr. Pedro Tapia-Puente-Arno**

### Modalidades radiológicas

- Ultrasonido (US).
- Tomografía computarizada (TC).
- Resonancia magnética (RM).

### Estadaje TNM

- T1 y T2. Ultrasonido. FIGURAS 33.1 Y 33.2.
- T3 y T4. TC y RM. FIGURAS 33.3 Y 33.4.
  - El rol principal de la TC y la RM es la evaluación de la extensión del tumor extratiroideo (local, a distancia).
  - Evaluación prequirúrgica en la enfermedad invasiva, para planificación del tratamiento.
  - Evaluación de recurrencia en el cuello, posterior al tratamiento.
  - Desde la base del cráneo hasta la bifurcación de la tráquea (axial y coronal, sin y con contraste).
  - TC: comunicación con médico, para uso de contraste yodado.
  - Evaluación de estructuras importantes. Tráquea, esófago, laringe, faringe, nervio laríngeo recurrente, arterias carótidas, espacio prevertebral y mediastino.
- Estadaje.
- Infiltración de la tráquea y el esófago.

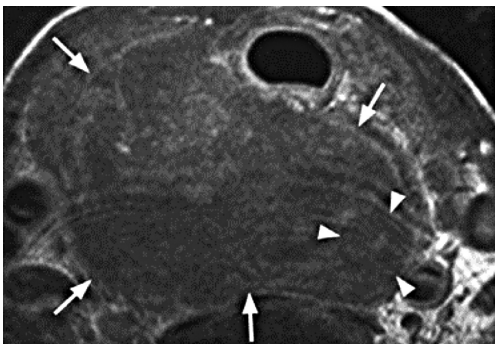


FIGURA 33.1. Lesión sospechosa.

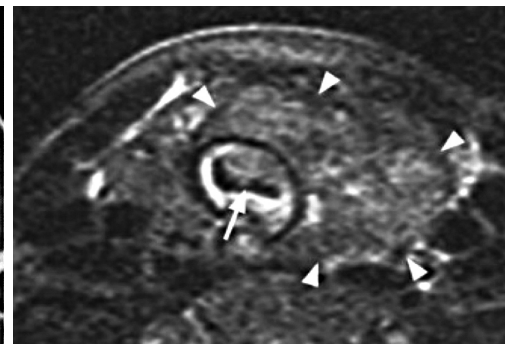


FIGURA 33.2. Lesión con signos de malignidad.





FIGURA 33.3. Estadiando enfermedad.

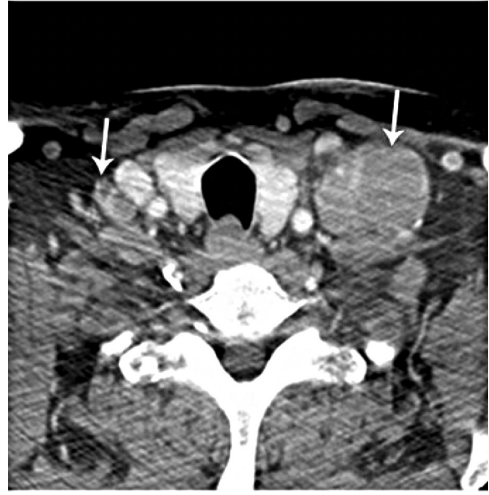


FIGURA 33.4. Estadiando enfermedad.

### Evaluación de metástasis ganglionar

- Los carcinomas de tiroides papilar (CTP) y medular (CTM) dan metástasis ganglionar.
- El carcinoma de tiroides folicular (CTF) es poco frecuente que dé metástasis ganglionar. Predominan la invasión local y las metástasis a pulmón y hueso.
- La metástasis ganglionar puede ser la primera presentación del CTP y el CTM. La TC y la RM se utilizan para buscar el tumor primario.
- La TC y la RM pueden no detectar el tumor primario tiroideo, cuando es pequeño o difuso.
- Todo nódulo tiroideo debe ser evaluado con US.

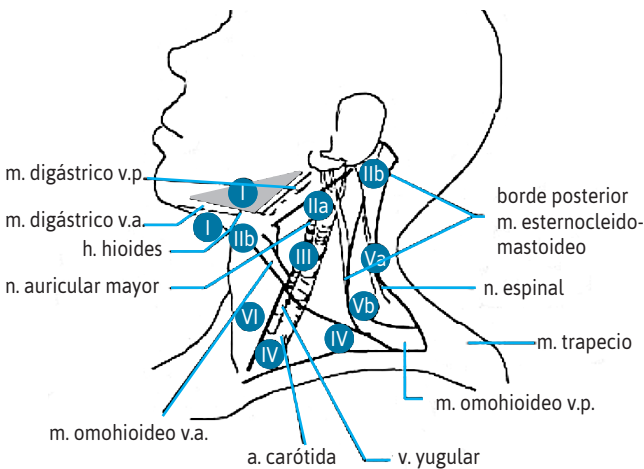


FIGURA 33.5. Criterio morfológico de adenopatías en cáncer de tiroides. Grupo 1: submentoniano; 2a: preauricular; 2b: retroauricular; 3: carotídeo; 4: supraclavicular; 5: posterior; 6: pretraqueal o paratraqueal.

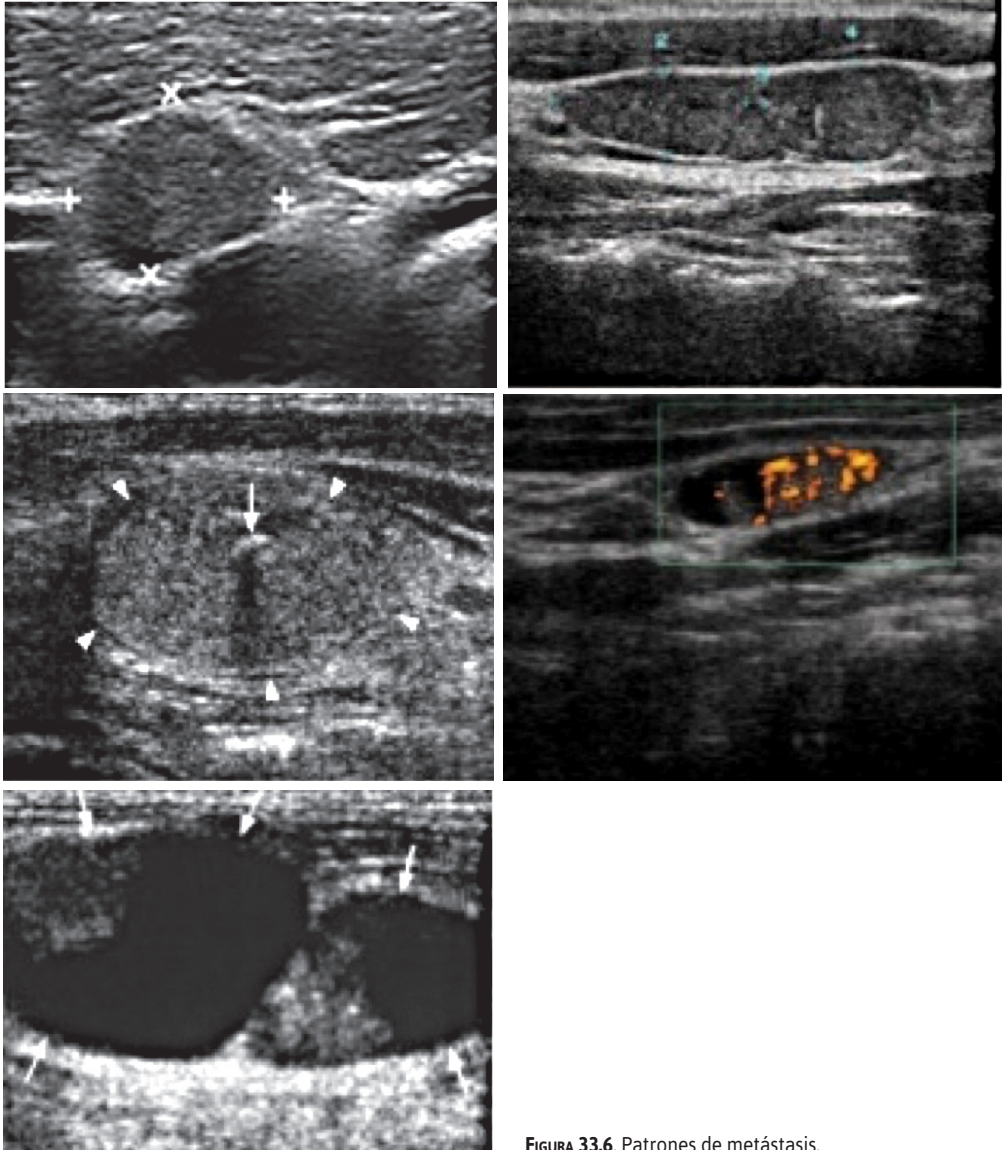


FIGURA 33.6. Patrones de metástasis.

- El criterio morfológico (forma, contorno, hilio, Doppler periférico, calcificaciones, componente quístico) es más importante que el tamaño (US). En la Figura 33.5 se muestran los grupos ganglionares que generalmente se afectan en el cáncer de tiroides.
- La citología tiroidea se realiza en una muestra obtenida por biopsia aspirativa con aguja fina, BAAF) guiada por US. Obtención de cuerpos de psamoma, tiroglobulina.
- Patrón de metástasis ganglionar. FIGURA 33.6.

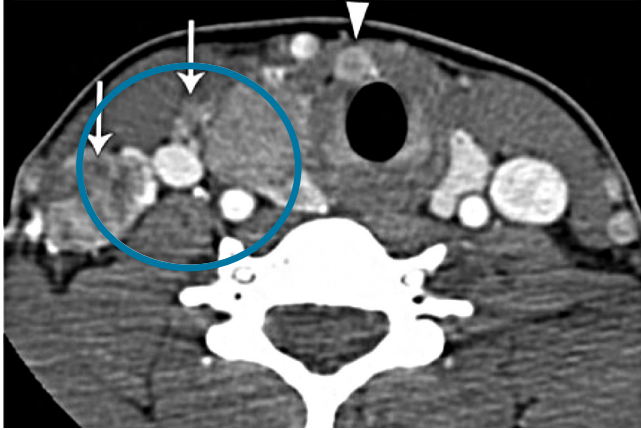
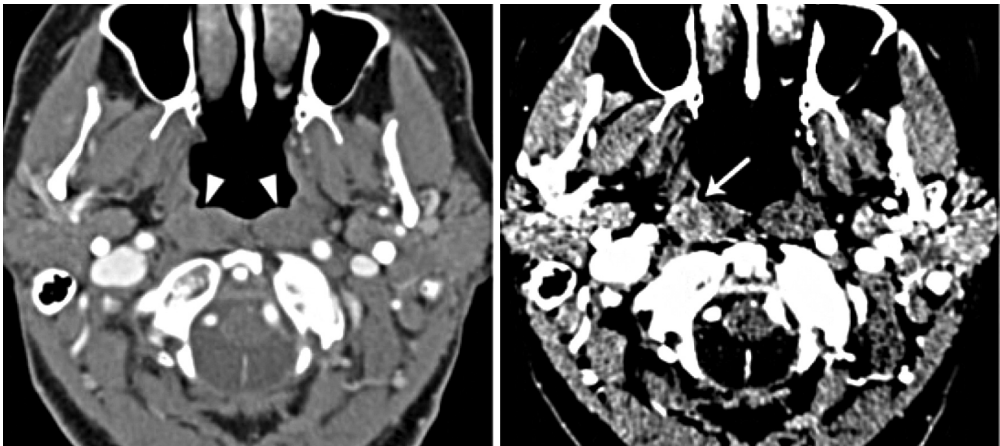


FIGURA 33.7. Metástasis a ganglio carotídeo (grupo 3).

- Compromiso ganglionar.
  - Ganglio prelaríngeo (delfiano), es predictivo de mayor extensión ganglionar. FIGURA 33.7.
  - Ganglio retrofaríngeo. FIGURA 33.8.
  - Ganglio paratraqueal inferior (FIGURA 33.9) y mediastínico superior.
  - Ganglio retroyugular. Obtención de muestra por BAAF (FIGURA 33.10).

### Evaluación de invasión local

- CTF con infiltración venosa. FIGURA 33.11.
- La invasión tumoral del nervio laríngeo recurrente condiciona parálisis de la cuerda vocal. Signos radiológicos. Pérdida del tejido adiposo en el surco traqueoesofágico en una o más cortes contiguos de RM. Sensibilidad del 94 % y especificidad del 82 %.



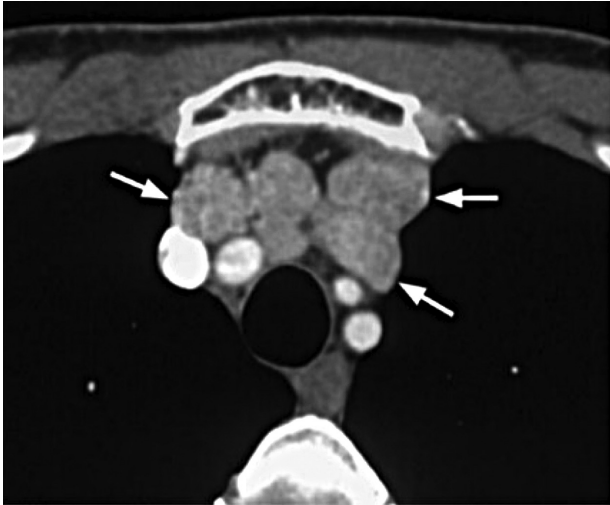


FIGURA 33.9. Ganglio paratraqueal inferior (grupo 6).

- T4b cánceres irresecables. Signo radiológico: tumor rodea más de 270° la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
- La invasión de la vena yugular interna no influye en la estadificación ni en la resecabilidad quirúrgica.
- La invasión de la fascia prevertebral tiende a diagnosticarse en el momento de la cirugía y no mediante imágenes.
- También puede haber invasión del nervio laríngeo recurrente, con pérdida del tejido adiposo en el surco traqueoesofágico (FIGURA 33.12), y del espacio prevertebral (FIGURA 33.13).

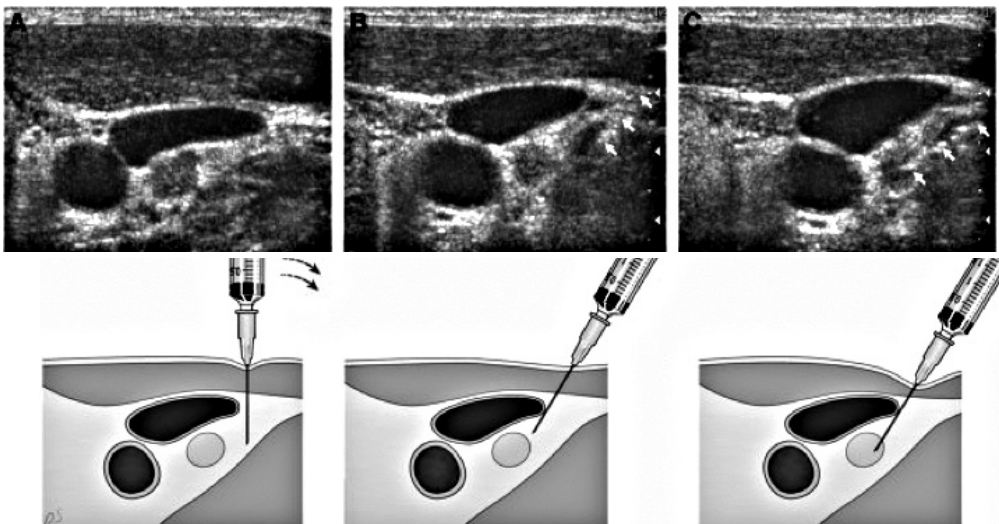


FIGURA 33.10. Biopsia con aguja en ganglio retroyugular.



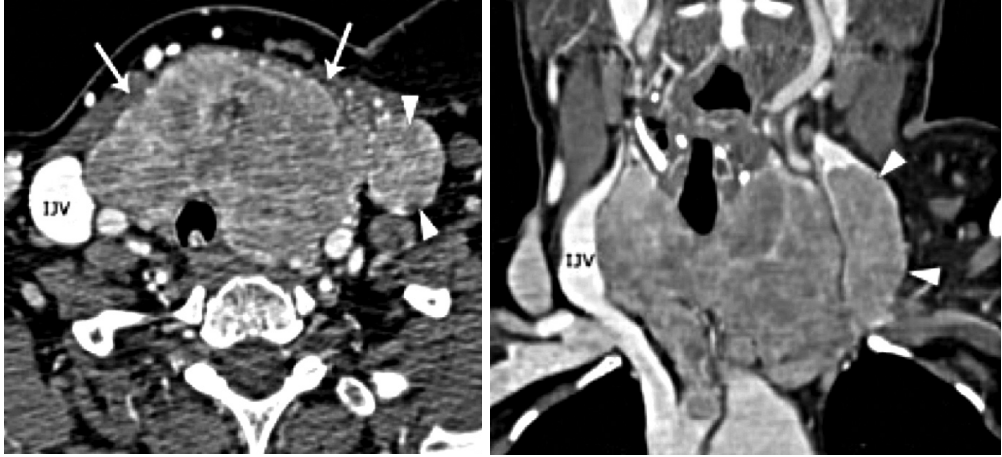


FIGURA 33.11. Invasión local e infiltración venosa.

### Evaluación de metástasis a distancia

- El CTF es más propenso a la diseminación hematogena que el CTP, 21 %-33 % vs. 2 %-14 %.
- El 7 % de los CTP y los CTF debutan con metástasis a distancia.
- Sitios más frecuentes de metástasis. Pulmón, 50 %; hueso, 25 %; pulmón y hueso, 20 %; otros (cerebro, hígado, riñón, piel), 5 %.
- El carcinoma de tiroides medular (CTM) da metástasis hepática en el 25 %. FIGURA 33.14.
- El cáncer de tiroides anaplásico (CTA) da metástasis en el 40 %.

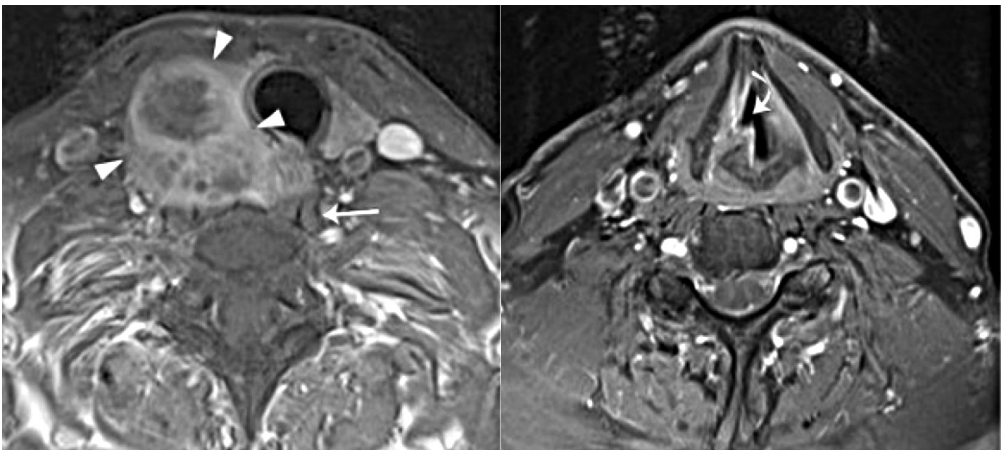


FIGURA 33.12. Cáncer de tiroides anaplásico. Invasión tumoral del nervio laríngeo recurrente, pérdida del tejido adiposo en el surco traqueoesofágico.



FIGURA 33.13. Invasión del espacio prevertebral.



FIGURA 33.14. Carcinoma medular con metástasis hepática.

### Tomografía de tórax

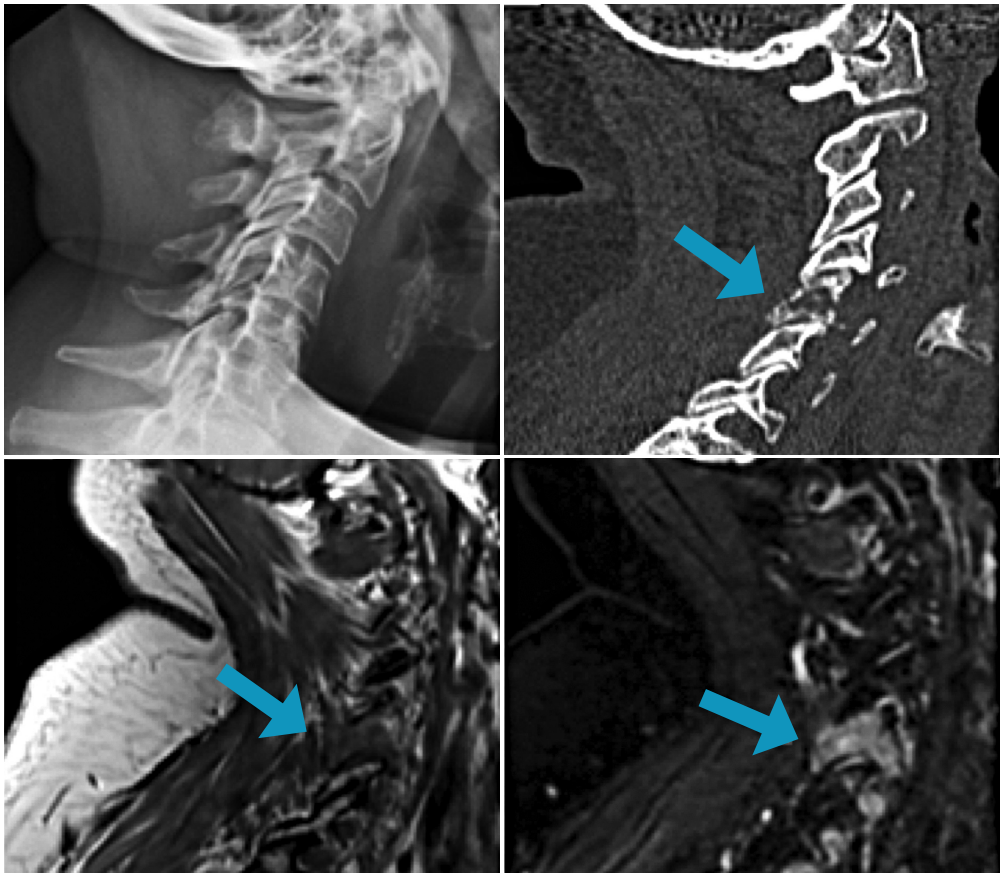
- Diagnóstico de metástasis pulmonar (micronodular o macronodular). FIGURA 33.15.
- Mejora la detección de metástasis. Puede detectar lesiones ósea costales y lesiones hepáticas.
- Tiene un papel en la evaluación postoperatoria del CTM con niveles elevados de calcitonina y la estadificación preoperatoria del CTA. FIGURA 33.16.
- Metástasis ósea: predominantemente osteolíticas, extensión a tejidos blandos. Compromiso del esqueleto axial (columna y pelvis). FIGURA 33.17.
- Se complementa con radiografía simple, resonancia magnética y gammagrafía ósea.



FIGURA 33.15 Metástasis torácicas.



FIGURA 33.16. Imágenes complementarias en el estadiaje.



158 FIGURA 33.17. Metástasis óseas.



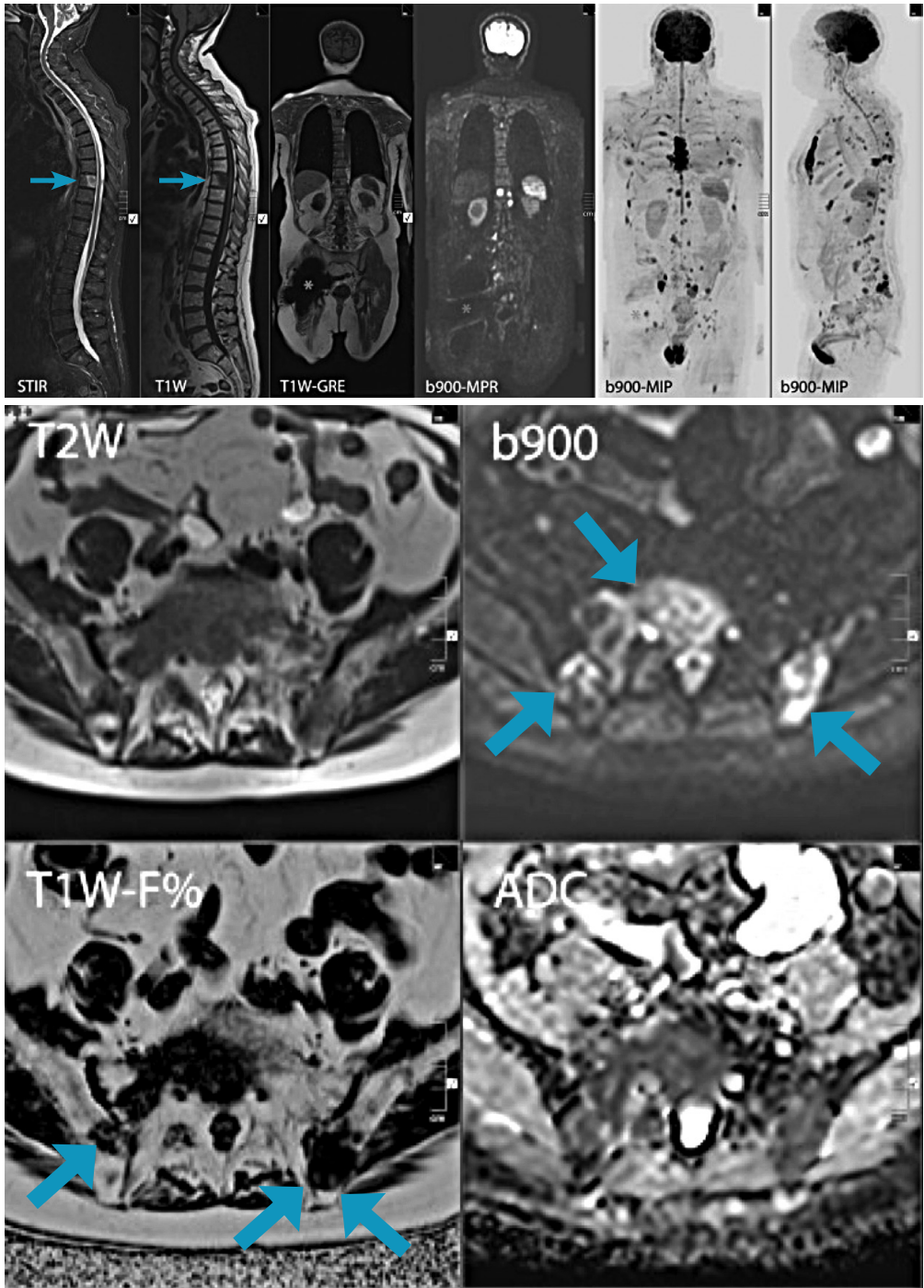


FIGURA 33.18. Resonancia magnética. Evaluación de metástasis.



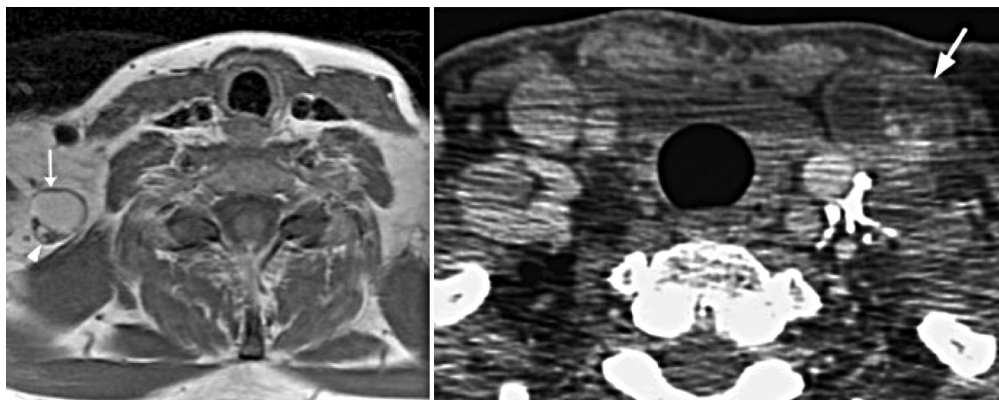


FIGURA 33.19. Reestadiando postterapia inicial.

### Resonancia magnética de cuerpo entero con difusión

- Tiene una sensibilidad similar a la de la PET/TC. FIGURA 33.18.
- Procedimientos percutáneos en metástasis ósea
  - Tratar o paliar la metástasis única o múltiple.
  - Embolización (desvascularización tumoral, isquemia, necrosis).
  - Técnicas de ablación: radiofrecuencia o crioablación (necrosis).
  - Cementoplastia percutánea en lesiones líticas (estabilidad biomecánica y disminución del dolor)

### Tomografía y resonancia magnética nuclear

- Planificación postoperatoria prerradioterapia.
- Evaluación de la recurrencia o la enfermedad residual en el cuello posterior al tratamiento. FIGURA 33.19.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim DW. Ultrasound-guided fine-needle aspiration for retrojugular lymph nodes in the neck. *Kim World J Surg Oncol.* 2013;11:121.
2. Hoang JK, Branstetter BF 4th, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging.* 2013;13(1):128-139.
3. King AD. Imaging for staging and management of thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2008;8(1):57-69. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0007
4. Version 2.2022, 05/05/22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.
5. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh D-M, De Keyzer F, Collins DJ, et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate. *Cancer Eur Urol.* 2017;71:81-92.

## ¿Cuál es el tratamiento del paciente con enfermedad metastásica pulmonar?

**Dra. Patricia Saavedra-Sobrados, Dr. Danfer Huapaya-García**

El cáncer de tiroides diferenciado (CTD) tiene un buen pronóstico, sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes desarrollará metástasis a distancia. En general, la enfermedad a distancia ocurre en el 4% al 21 % de los pacientes y los sitios de localización más frecuentes son las metástasis pulmonares y, en segundo lugar, las óseas.<sup>1-3,5</sup>

Por lo tanto, dentro del trabajo diagnóstico de los pacientes se debe realizar imágenes diagnósticas como la tomografía espiral multicorte (TEM) de cuello y tórax, o resonancia magnética (RM) de cuello para personas con CTD que debutaron con T3 o T4. Cualquier N1 o M1 o que presenten elevación de tiroglobulina posquirúrgica u otra sospecha clínica de metástasis. No se recomienda realizar rastreo corporal total con <sup>131</sup>I diagnóstico de manera rutinaria en este grupo de pacientes.<sup>1,2,6</sup>

Cuando se detecta metástasis pulmonar en estos pacientes con CTD, se debe considerar el tamaño de las lesiones metastásicas (si son macronodular o micronodular), la avidéz por el yodo radioactivo, la respuesta a la terapia previa con yodo radioactivo y la estabilidad del tamaño de las lesiones metastásicas.

Cuando se tiene un patrón micronodular, está demostrado que se obtendrá mejor respuesta curativa a la terapia con yodo radioactivo. En estos casos, se aconseja repetir cada 6 a 12 meses, siempre que la enfermedad continúe concentrando yodo radioactivo y responda clínicamente.

Las metástasis pulmonares macronodulares también pueden tratarse con <sup>131</sup>I si se demuestra que tienen avidéz por el yodo. La dosis y la frecuencia de <sup>131</sup>I a administrar son una decisión que debe individualizarse en función de la respuesta de la enfermedad al tratamiento. Se recomienda repetir el tratamiento cuando se demuestra un beneficio objetivo. En este grupo de pacientes, se ha visto que la terapia con <sup>131</sup>I permite mantener o mejorar la supervivencia.<sup>1,3,6</sup>

La actividad de yodo radioactivo a administrar se debe individualizar en función de la edad del paciente y la presencia o ausencia de otras lesiones con metástasis.<sup>1,3,5-7</sup>

Es importante tomar en cuenta que, en las células metastásicas, el cotransporte unidireccional (simporte) sodio-yodo (NIS) tiene menor expresión y funcionalidad, por lo que la elevación de la tirotropina (TSH) con el tiempo es importante para promover una mayor captación y retención de <sup>131</sup>I en las células metastásicas. Sin embargo, es posible utilizar la estimulación con TSH recombinante humana (TSHrh), de forma no autorizada en caso de contraindicaciones

para la suspensión de levotiroxina debida a comorbilidades debidamente sustentadas. En todos los casos, la terapia con  $^{131}\text{I}$  debe ir seguida de un rastreo corporal postterapia para determinar la localización terapéutica del  $^{131}\text{I}$ .<sup>1,9</sup>

Es recomendación del panel que la elección del método de preparación (supresión de levotiroxina vs.TSHrh) debe individualizarse para cada paciente, según el estado general y las comorbilidades del paciente y la respuesta previa a las terapias.

La terapia con  $^{131}\text{I}$  puede conducir a la presencia de efectos secundarios. Los más graves son el daño de las glándulas salivales, la supresión de la médula ósea y la fibrosis pulmonar, esta última es muy rara pero grave en pacientes con una acumulación difusa en el pulmón.<sup>1,6,8,9</sup>

Se ha estimado que la tasa de respuesta para la metástasis pulmonar que muestra acumulación de  $^{131}\text{I}$  es del 17 % para la respuesta completa (RC), del 44 % para la respuesta parcial (RP), del 33 % para la enfermedad estable (EE) y del 6 % para la respuesta o enfermedad progresiva o (EP), y las tasas de supervivencia a 5, 10 y 15 años del 87 %, el 69 % y el 56 %, respectivamente. Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años de los casos con metástasis pulmonar sin acumulación de yodo se han estimado en el 70 %, el 38 % y el 21 %, respectivamente.<sup>9</sup>

El pronóstico en estos casos es favorable cuando hay buena respuesta al tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Desafortunadamente, un 5 % de todos los pacientes con CTD se convertirán en yodorrefractarios. Esto tiene un impacto significativo en el pronóstico, con una tasa de supervivencia a 10 años que se reduce a menos del 20 % y una media de esperanza de vida de 3 a 5 años.<sup>1,5,7,9</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 2015 ATA Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: ATA Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. *Thyroid* 2016;26:1-133.
- 2.. National Institute for Health and Care Excellence. (2023). Thyroid cancer: assessment and management [NICE Guideline N.º 230]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng230>
3. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Shah JP, Nixon IJ, Hartl DM, Robbins KT, et al. Recurrent differentiated thyroid cancer: The current treatment options. *Cancers*. 2023; 15(10):2692.
4. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210046
5. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. *J Nucl Med*. 2022;63(6):15N-35N.
6. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S150-60.
7. Salgado SA, Kaye ER, Sargi Z, Chung CH, Papaleontiou M. Management of advanced thyroid cancer: overview, advances, and opportunities. *ASCO Educational Book*: 2023. p.43.
8. Colley PP, Boelaert K, Evans C, Rm E, Ge G, Ja G, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. Vol. 81, *Clinical Endocrinology*. 2014.
9. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020 Jul 28;67(7):669-717. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025.

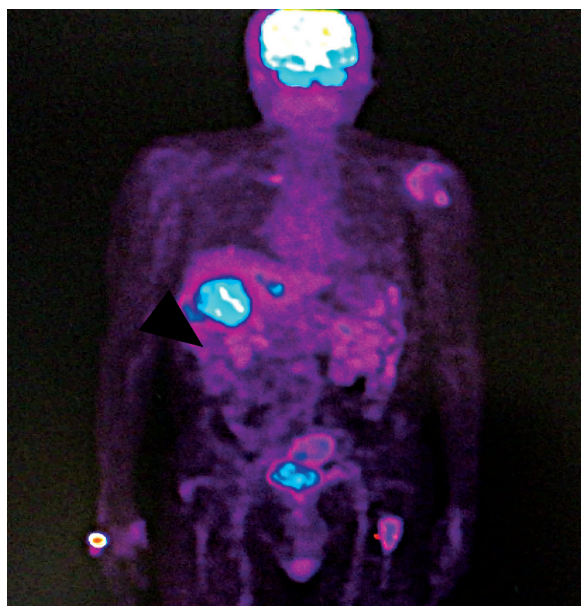
## ¿En qué casos está indicado el uso de la PET/TC con FDG en el cáncer de tiroides?

### Dr. Leónidas Céspedes-Paullo

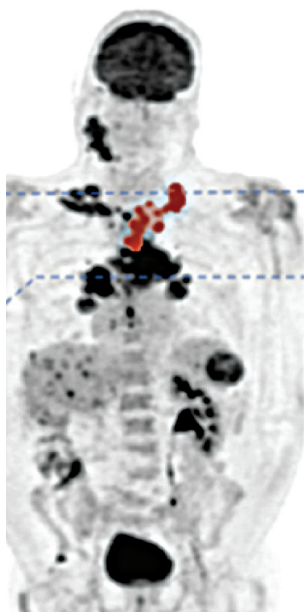
En la actualidad, la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) se combina con la tomografía computarizada (TC), para proporcionar información funcional y anatómica en una sola exploración (PET/TC).

Las imágenes de PET/TC con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET/TC-FDG) se obtienen al emplear un escáner de rastreo corporal total (RCT). La 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) se administra en dosis usual de rastreo de 5 MBq/kg, en forma endovenosa, de 60 a 90 minutos antes del escaneo. Luego, la cuantificación de la actividad metabólica, es decir, el cambio funcional que precede al anatómico, se efectúa por el valor estandarizado de captación máximo (SUVmax, por las siglas del inglés *Standard Uptake Value*). FIGURA 35.1.

Múltiples guías hablan acerca del uso de la PET/TC en el cáncer de tiroides diferenciado (CTD), cuándo se utiliza y el aporte que da el mismo. Se detallan los diferentes casos de cuándo efectuar el estudio PET, basados en las diferentes guías tanto la americana, asiática, europea y la británica.



**FIGURA 35.1.** Proyección de máxima intensidad (MIP), intensa captación metabólica a nivel hepático (SUVmax 7), mide 6 cm; hallazgos sugerentes de implante secundario tiroideo vs. segundo primario. La anatomía patológica confirmó componente de células columnares tiroideas. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



**FIGURA 35.2.** Proyección de máxima intensidad (MIP), intensa captación metabólica a nivel cervical, supraclavicular, mediastínico y pulmonar; hallazgos morfofuncionales sugerentes de desdiferenciación tiroidea. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

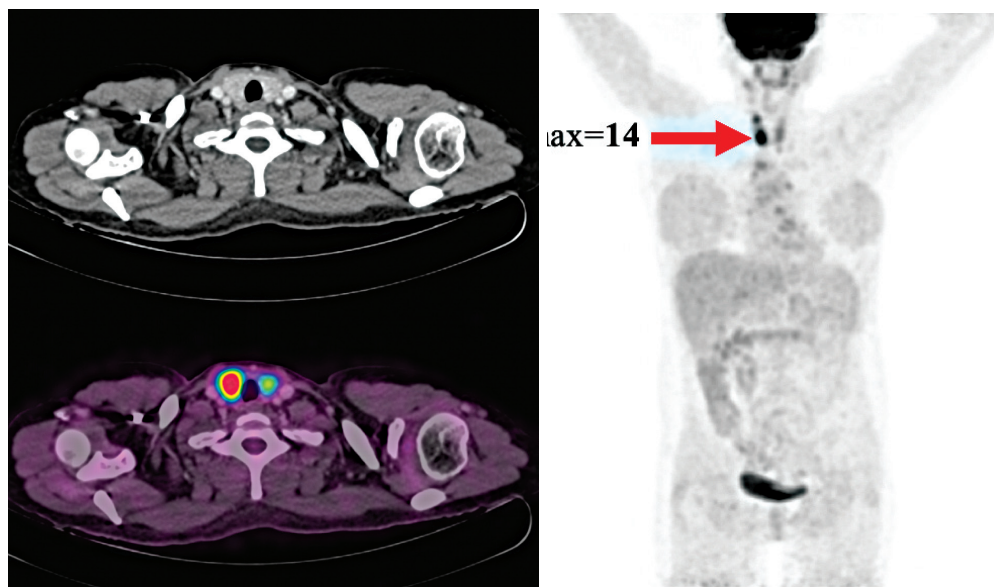
La PET/TC no se usa de manera rutinaria en la estadificación preoperatoria o en el seguimiento postoperatorio de pacientes con CTD, debido a que únicamente del 5 % al 10 % de los pacientes con CTD se presentan de forma inicial con metástasis a distancia, salvo en adolescentes, en los que el porcentaje alcanza hasta un 30 %, con componente pulmonar metastásico.<sup>1</sup>

La mayoría de las células, como tienen una tasa de crecimiento baja, pueden mostrar un rastreo con FDG negativo. Sin embargo, la desdiferenciación de las células del cáncer de tiroides (CT) con características agresivas puede mostrar una captación alta de FDG y, a la vez, mostrar una pérdida de su avidéz por la captación de yodo.<sup>2</sup> FIGURA 35.2.

Existen pocas publicaciones que evalúan el uso de la PET/TC en pacientes con recurrencias de CTD papilar que presentan niveles de tiroglobulina (Tg) elevados o niveles de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) elevados y estudios de imagen negativos, en los cuales está indicado el uso de la PET/TC.<sup>3</sup>

Chung y col. fueron los primeros en publicar una observación clínica del papel de la PET/TC-FDG. Incluyeron 26 pacientes con niveles de Tg negativos, pero con niveles elevados de AcTg. Observaron que 13 de 26 pacientes presentaron recurrencia y 13 pacientes estuvieron libres de enfermedad en ese estudio. La sensibilidad y la especificidad para la PET/TC fueron del 84,6 % y del 92,3 %.<sup>4</sup>

Bogsrud y su grupo reportaron sus resultados del empleo de la PET/TC en 17 pacientes con CT papilar. Todos los pacientes fueron llevados a una tiroidectomía total con disección ganglionar del compartimiento central del cuello, y todos, excepto uno, fueron llevados a radioablación



**FIGURA 35.3.** Corte axial tomográfico y PET-TC, así como proyección de máxima intensidad (MIP), expresan intensa captación metabólica a nivel tiroideo (SUVmax 14); hallazgos morfofuncionales compatibles con recurrencia neoformativa tiroidea. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

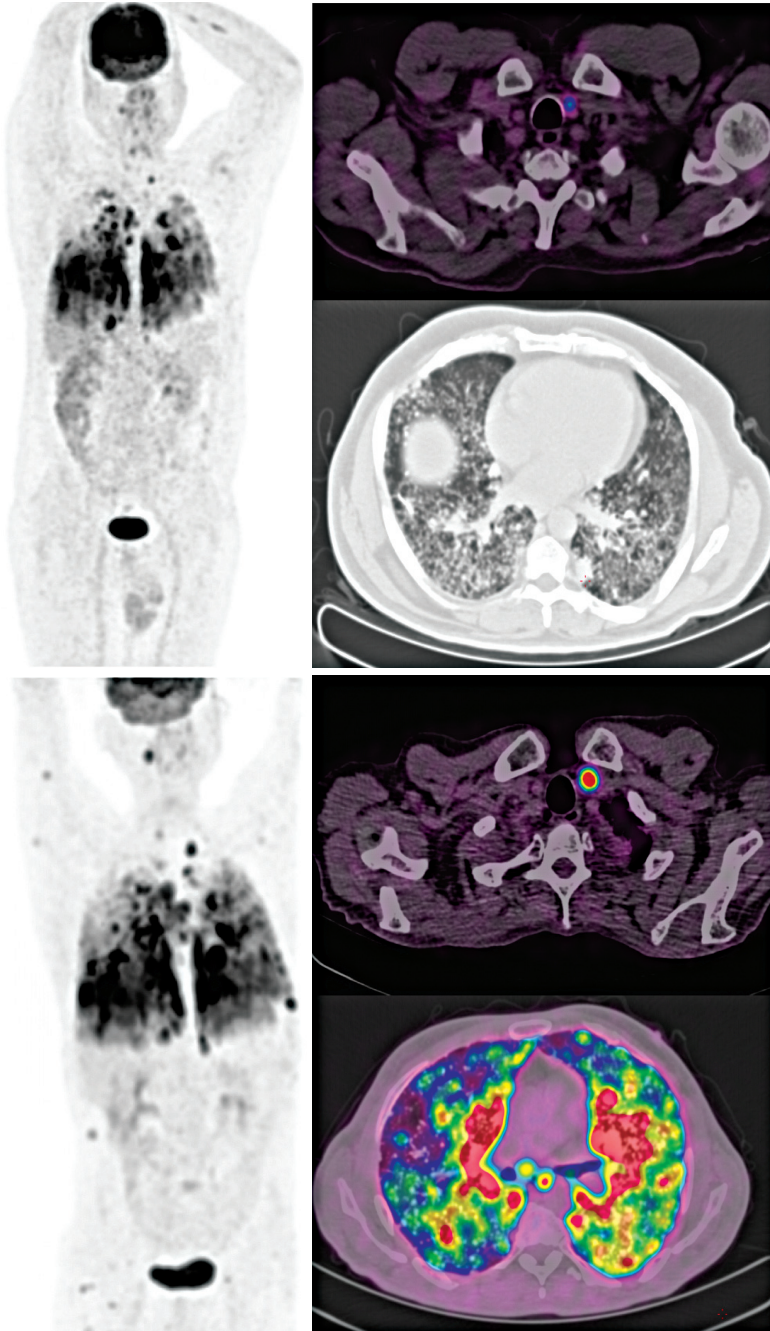
con yodo. De los 17 pacientes, 15 presentaron niveles indetectables de Tg y niveles positivos de AcTg bajo la estimulación de la tirotropina (TSH). En 12 pacientes con enfermedad residual o recurrente se realizó la confirmación histopatológica (Figura 35.3). La PET/TC tuvo resultados positivos en 10 de 12 pacientes, y arrojó resultados falsos negativos en dos pacientes, quienes presentaron ganglios linfáticos y nódulos pulmonares pequeños.<sup>5</sup>

Ozkan y col., en su serie, incluyeron a 31 pacientes quienes presentaron niveles indetectables de Tg y un incremento de los niveles de AcTg bajo la estimulación de la TSH. Todos los pacientes incluidos en su estudio presentaron resultados negativos en el ultrasonido de cuello, en el rastreo corporal con <sup>131</sup>I y en la TC. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la seguridad diagnóstica fueron del 75 %, el 76 %, el 75 % y el 86 %, respectivamente.<sup>6</sup>

En otros reportes del mismo grupo, la sensibilidad de la PET/TC fue del 100 % para la detección de la enfermedad en pacientes con AcTg elevados.<sup>7</sup>

Asa y su equipo reportaron los resultados del empleo de la PET/TC en 40 pacientes con niveles de Tg negativos, niveles de Tg persistentes o un incremento progresivo de los niveles de AcTg. Un incremento en la captación de FDG en los casos sospechosos de enfermedad recurrente o metastásica fue observado en 20 pacientes (50 %). En 11 de estos 20 pacientes con resultados positivos en la PET/TC, el diagnóstico final fue realizado por examen histopatológico. De estos 11 pacientes, 10 fueron verdaderos positivos y uno fue falso positivo por PET/TC.<sup>8</sup>





**FIGURA 35.4.** Múltiples lesiones secundarias micronodulares, nodulares pulmonares parenquimales y pleuroparenquimales bilaterales, que cubren casi la totalidad del parénquima pulmonar. Expresan actividad hipermetabólica (SUVmax 13,1) Se asocian adenopatías mediastinales con intensa actividad metabólica las más representativas supraclavicular derecha (SUVmax 2,6), paratraqueal superior izquierdo (SUVmax 9,2), prevascular (SUVmax 3,8), paratraqueal inferior derecho (SUVmax 7,7). Implantos secundarios por dediferenciación de carcinoma papilar tiroideo (sobreexpresión de receptores Glut y mala expresión de receptores NIS) imprescindible terapia con inhibidores de tirosina-cinasa. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Por todo lo anterior, se considera que el uso de la PET/TC es de mayor utilidad en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar no medible por otros medios diagnósticos, y si lo es, este método de imagen con la actividad funcional da criterios de desdiferenciación, ya sea en pacientes con niveles elevados de Tg o de sobreexpresión de AcTg (FIGURA 35.4), donde definitivamente la terapia con inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) es la indicada.

No obstante, la información disponible para describir el papel del uso de la PET/TC en pacientes con niveles elevados de Tg acompañada de un rastreo corporal negativo es amplia, y la información disponible con niveles de duplicación de AcTg en CTD es limitada. En estirpes celulares agresivas, ya está demostrado que la PET/TC es de mucha utilidad. Es de vital importancia determinar la relación del valor de SUVmax de la PET/TC con la carga tumoral de las lesiones secundarias del CTD.

El valor máximo de captación estandarizado (SUVmax) es usado en el estudio de la PET/TC para describir la intensidad del metabolismo de la glucosa para el análisis de diversos tejidos y diversas regiones corporales.

Los valores altos caracterizan a las lesiones malignas. Como ya se mencionó, numerosos artículos indican que las lesiones malignas tienen valores de SUVmax significativamente más altos que las lesiones benignas. Stangiersky,<sup>9</sup> por ejemplo, comparó la captación de SUVmax en lesiones tiroideas focales y encontró un valor medio para el SUVmax para las lesiones malignas de  $7,1 \pm 8,2$  (media 3,5) y para los casos de lesiones benignas un SUVmax de  $3,2 \pm 2,8$  (media 2,4). En este estudio se encontró que el riesgo de malignidad es de 16,7 % para las lesiones con un SUVmax menor de 3; de 43,8 % para las lesiones con una SUVmax entre 3 y 6; de 54,6 % para las lesiones con un SUVmax mayor de 6.<sup>10</sup>

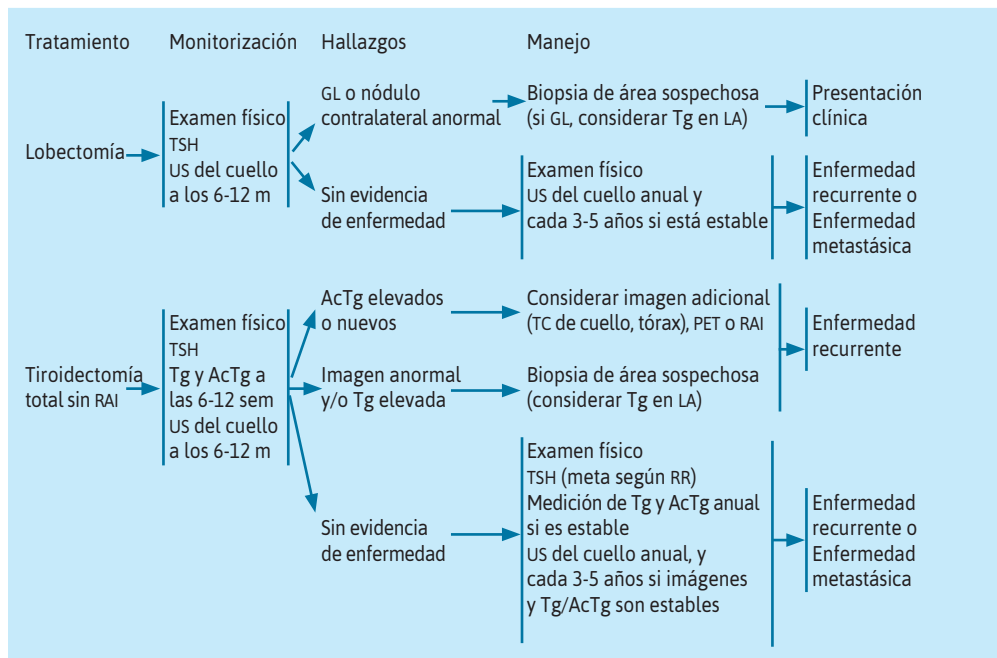
No se recomienda la exploración preoperatoria con la PET/TC-FDG de rutina, como lo menciona la recomendación número 33 de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) a diferencia de la recomendación 49, donde sí detalla el estadiaje posquirúrgico y el uso de la PET/TC en el CT.

Si la PET/TC tiene actividad morfofuncional patológica positiva a metástasis, es indicativo de cirugía. No se recomienda la ablación con radioyodo en vez de compleción quirúrgica. Si la cirugía no puede ser efectuada, no se administrará <sup>131</sup>I, salvo sean lesiones ganglionares menores de 8 milímetros de diámetro a nivel cervical; de no ser este caso, se administra radioterapia externa, quimioterapia, radiofrecuencia, quimioembolización u otras terapias.

### Indicaciones de la PET/TC-FDG en cáncer de tiroides

- Tg elevada con RCT <sup>131</sup>I negativo (síndrome TENIS). La indicación más conocida.
- Incremento rápido del nivel de Tg basal o de Tg estimulada (NCCN). FIGURA 35.5.
- Incremento de los AcTg dos o más veces el límite superior normal.
- Estadificación, reestadificación, control y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con mayor riesgo de metástasis por el componente histológico.





**FIGURA 35.5.** Guía NCCN de cáncer de tiroides 2023. US: ultrasonido; GL: ganglio linfático; Tg: tiroglobulina; RAI: yodo radioactivo; LA: lavado de aguja; RR: riesgo de recurrencia; AcTg: anticuerpos anti-Tg; PET: tomografía por emisión de electrones

- Carcinoma de células de Hürthle.
- Subtipos agresivos histológicos agresivos, estadificación y seguimiento (columnares, escamosas, células altas, insulares, variante en clavo pobremente diferenciado, anaplásico).
- Obtener información pronóstica acordes al valor de SUVmax.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59.
- Asa S, Aksoy SY, Vatankulu B, et al. The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level. *Ann Nucl Med*. 2014;28:970-979.
- Asa S, Aksoy SY, Vatankulu B, et al. The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level. *Ann Nucl Med*. 2014;28:970-979.
- Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K. Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med*. 2010;83:53-65.
- Silver CE, Owen RP, et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011;33:1052-59.
- Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the brous capsule. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:392-400.
- Siegel RL, Miller KD. Cancer statistics, 2016. *Ca Cancer J Clin*. 2016;66:7-30.
- Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*. 2013;23(7):885-891.
- Stangiersky A, Wolinsky K. The usefulness of standardized uptake value in differentiation between benign and malignant thyroid lesions detected incidentally in 18 F-FDG PET-CT examination. *PLoS One*. 2014;9(10):e109612.
- Heon Kim T, Myeon C, Young Y. SUVmax of 18 F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of benign a malignant thyroid nodule according to tumor volume. *World J Surg Oncol*. 2015;13: 217.

## ¿Cuándo está indicada la radioterapia en los pacientes con cáncer de tiroides?

**Dr. Volker Chicata-Sutmöller**

El tratamiento habitual de los tumores de tiroides depende del tipo histológico. Tanto en los tumores bien diferenciados como en los medulares, el tratamiento inicial es la cirugía y la supresión hormonal, a menudo seguida de tratamiento con  $^{131}\text{I}$  en los tumores bien diferenciados. La radioterapia se consideraría en situaciones de riesgo alto de recurrencia local y en casos de enfermedad residual no resecable. Es importante mencionar que debido a que estos tumores son poco comunes y tienen un curso clínico prolongado, no existen estudios aleatorizados.<sup>1</sup> Mientras que, en los tumores anaplásicos, la radioterapia, por lo general, se utiliza con fines paliativos.<sup>2</sup>

### **Papel de la radioterapia en la enfermedad localizada o localmente avanzada**

#### **CARCINOMAS DE TIROIDES PAPILARES, FOLICULARES Y DE CÉLULAS DE HÜRTLE**

- Usualmente, en pacientes de riesgo alto (edad menor de 15 años o mayor de 45 años, tumor mayor de 4 cm, afectación ganglionar, metástasis, irradiación previa) se realiza una tiroidectomía total con vaciamiento cervical, mientras que en los casos restantes se considera una lobectomía con istmosectomía. Entre las 4 y 12 semanas después de la cirugía, se evalúan los niveles de tiroglobulina (Tg), tirotropina (TSH) y anticuerpos antitiroglobulina (AcTg), y se realiza una gammagrafía con yodo.

Si los resultados son positivos y/o la Tg es igual o mayor de 1 ng/mL, se indica el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Es importante destacar que, en casos de enfermedad macroscópica extensa después de la cirugía, el control con  $^{131}\text{I}$  es difícil, por lo que la radioterapia externa es una excelente opción terapéutica.

- Otra indicación de la radioterapia externa es en los tumores que no captan yodo y presentan Tg igual o mayor de 1 ng/mL. Estas consideraciones también se aplicarían en caso de recurrencia local o a distancia.
- La Asociación Americana de la Tiroides (ATA) recomienda la radioterapia adyuvante en pacientes con riesgo alto de recurrencia (mayores de 45 años con enfermedad extratiroidea extensa en el momento de la cirugía);<sup>3</sup> Tabla 36.1.
- Si la enfermedad es metastásica al momento del diagnóstico, se recomienda la tiroidectomía total para facilitar el tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . La radioterapia se administra en caso de persistencia

de la enfermedad después de estos tratamientos, en enfermedad irreseccable y si el tumor no capta yodo. En casos de enfermedad refractaria, los inhibidores de la tirosina-cinasa (ITK) pueden tener algún rol en su manejo.

### CARCINOMA MEDULAR

El tratamiento del carcinoma de tiroides medular (CTM), por lo general, incluye una tiroidectomía total y el vaciamiento del nivel VI del cuello, y también los niveles II-V ipsilaterales.

Si hay afectación ganglionar ipsilateral, se realizará un vaciamiento cervical contralateral.

Después de la cirugía, se recomienda medir los niveles de calcitonina y antígeno carcinoembrionario en el posoperatorio, para evaluar la presencia de tumor residual.

El beneficio de la radioterapia adyuvante no está claro, pero la ATA la recomienda en casos de margen quirúrgico positivo (R+), afectación ganglionar importante, presencia de T4 o tumor irreseccable (TABLA 36.1).

En caso de recidiva o metástasis, se puede considerar la cirugía y/o radioterapia local.

### CARCINOMA ANAPLÁSICO

Requiere una resección quirúrgica completa para tener alguna posibilidad curativa. Sin embargo, estos tumores rara vez son resecables en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, se administrará radioterapia para controlar el cáncer localmente y aliviar los síntomas.

En un 50 % de los casos, la vía respiratoria se encuentra comprometida, lo que aumenta el riesgo de asfixia.

Si no hay metástasis, se intentará realizar radioterapia radical.

**TABLA 36.1.** INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA EN EL CÁNCER DE TIROIDES

- Carcinoma papilar, folicular, células de Hürtle: tras cirugía (radical o en recidivas)
  - Si hay factores desfavorables: T4 y mayores de 45 años
  - Si hay enfermedad residual macroscópica
  - Si la tiroglobulina es mayor de 1 ng/mL y la gammagrafía con yodo es negativa
  - En tumores irreseccables o metástasis
- Carcinoma medular: tras cirugía
  - Si hay enfermedad residual microscópica o macroscópica
  - Si N+ extenso
  - En T4
  - En tumores irreseccables o metástasis
- Carcinoma anaplásico
  - En tumores irreseccables
  - Tras cirugía

No hay evidencia que respalde el uso de esquemas de fraccionamiento alterado para mejorar los resultados.

En algunos casos, se puede asociar la administración de doxorubicina semanal a bajas dosis (10 mg/m<sup>2</sup>).

### **Papel de radioterapia en la enfermedad diseminada**

La radioterapia es una parte fundamental del tratamiento oncológico y se utiliza en aproximadamente el 50 % de los pacientes con cáncer de tiroides a lo largo de su enfermedad.<sup>5</sup> Puede ser administrada tanto como tratamiento exclusivo, en combinación con terapias sistémicas, con intención curativa o para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

En las últimas décadas, los avances tecnológicos han permitido administrar dosis altas de radiación de manera precisa y focalizada, lo que ha reducido los efectos adversos en los tejidos sanos circundantes. Se han desarrollado técnicas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia de intensidad modulada en arcos (VMAT), que permiten una conformación precisa de la dosis en la zona de interés y minimizan la radiación en los tejidos sanos.<sup>6,7</sup>

Además, se ha obtenido cada vez más información sobre el perfil molecular de los tumores, el tiempo necesario para la oxigenación después de la radioterapia, la tasa de replicación tumoral, entre otros factores.

### **TÉCNICAS ABLATIVAS CON HIPOFRACCIONAMIENTO EXTREMO**

Se ha observado que algunos tumores responden mejor cuando se administran dosis más altas de radiación en un número reducido de sesiones. Estas dosis altas por fracción tienen un efecto biológico único tanto en el tumor como en los tejidos sanos circundantes, y también pueden modular la respuesta inmunológica y el microambiente tumoral.

Así, han surgido las técnicas ablativas con hipofraccionamiento extremo, como la radiocirugía estereotáctica (SRS) y la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT/SABR). Estas técnicas permiten administrar dosis altas de radiación en pocas sesiones, con un control preciso de la ubicación del tumor, lo que mejora el control local y tiene efectos sistémicos inmunomoduladores.<sup>8</sup>

### **COMBINACIÓN DE RADIOTERAPIA CON TERAPIAS DIRIGIDAS**

Esta combinación ha demostrado ser prometedora en el tratamiento de la enfermedad metastásica. Por ejemplo, se ha observado que los ITK dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son menos efectivos en el control de la enfermedad metastásica macroscópica. En estos casos, se plantea la posibilidad de combinar los ITK con la radioterapia estereotáctica para controlar localmente los focos de progresión limitada.<sup>9</sup>

Además, la radioterapia puede tener efectos inmunomoduladores sistémicos que pueden potenciar la acción de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios.

### COMBINACIÓN DE RADIOTERAPIA ABLATIVA E INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia, en particular los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI, siglas del inglés *immune checkpoints inhibitors*), ha mostrado resultados prometedores en diversos tipos de cáncer. Sin embargo, solo un porcentaje bajo de pacientes responde de manera duradera a la inmunoterapia en monoterapia.

Por lo tanto, se han explorado combinaciones de inmunoterapia y radioterapia ablativa para mejorar la respuesta inmunológica y ampliar el espectro de acción de la inmunoterapia.<sup>10-12</sup>

### Técnicas de radiación, dosis y toxicidad

El paciente se coloca en posición supina con el cuello extendido y se utiliza una máscara para inmovilizar la cabeza y los hombros. Se realiza una planificación mediante la utilización de la tomografía computarizada (TC). Si solo se trata el lecho quirúrgico tiroideo, se puede utilizar un campo anterior de electrones o dos campos oblicuos de fotones.

Cuando se incluyen cadenas ganglionares, se utilizan técnicas de planificación tridimensional (RTC3D), radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia de intensidad modulada en arcos (VMAT), para ajustar la dosis en la médula espinal, la laringe y los pulmones.

El volumen blanco clínico (CTV) de riesgo bajo incluye los ganglios cervicales no afectados bilateralmente (niveles II-IV, VI ± retrofaringeos) y el mediastino superior (por lo general, desde los mastoides hasta el arco aórtico).

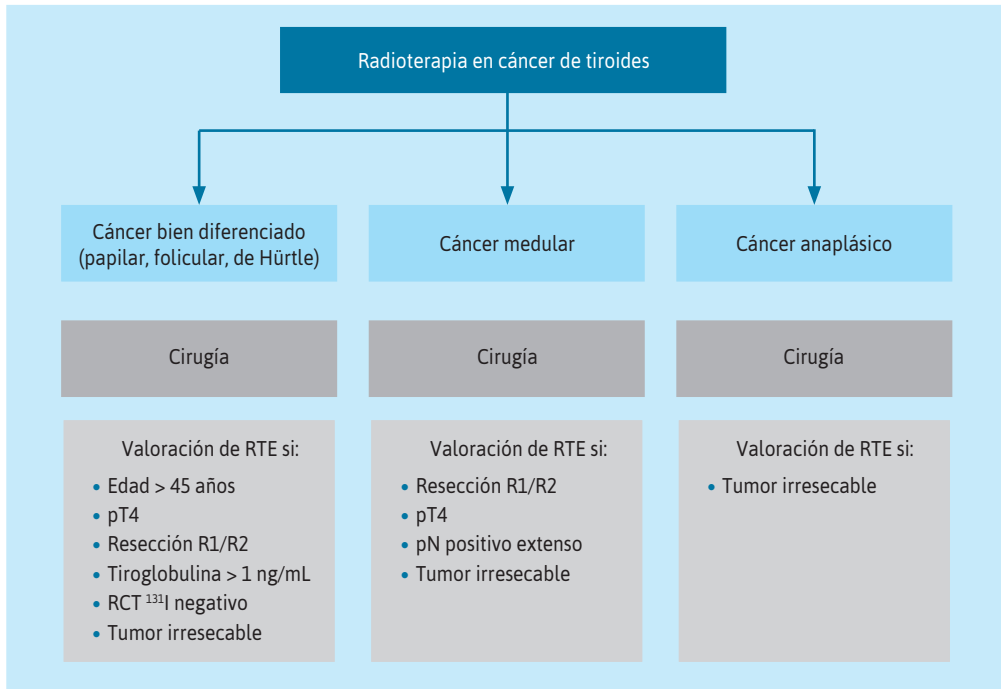
El CTV de riesgo alto incluye el lecho tumoral primario, los ganglios centrales y los niveles ganglionares afectados (TABLA 36.2 y FIGURA 36.1).<sup>4</sup>

### El efecto abscopal

Es un fenómeno terapéutico que se ha demostrado como un beneficio de la combinación de radioterapia (RT) e inmunoterapia (IT). El término “abscopal” proviene del latín y significa “fuera del foco”, hace referencia a los efectos terapéuticos de la radiación en lesiones tumorales no irradiadas. Este efecto se basa en la activación del sistema inmune por parte de la radiación, lo cual dirige a los linfocitos T hacia el tumor radiado y las metástasis distantes, incluso si no han sido irradiadas.<sup>13</sup>

**TABLA 36.2.** VOLUMEN BLANCO CLÍNICO (CTV) Y DOSIS DE RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO

Grupos	CTV	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo bajo</li> </ul>	Ganglios no afectados, cervicales bilaterales y mediastino superior	54 Gy
<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo alto</li> </ul>	Lecho tumoral primario, ganglios centrales y ganglios afectados	60 Gy en volumen tumoral inicial. 66-70 Gy en enfermedad microscópica macroscópica residual.



**FIGURA 36.1.** Indicaciones de radioterapia en cáncer de tiroides. RTE: radioterapia externa; R1/R2: resección tumoral incompleta; pT4: tamaño tumoral; pN: metástasis ganglionar.

Anteriormente, hasta el año 2014, solo se habían descrito 46 casos de efecto abscopal en el mundo con la utilización exclusiva de RT. Sin embargo, con la combinación de RT e IT, el efecto abscopal ha dejado de ser un fenómeno anecdótico para convertirse en un indicador de eficacia en ensayos clínicos que combinan ambas terapias.

En monoterapia, la radioterapia por sí sola no suele producir suficiente estímulo para revertir la tolerancia inmune del paciente contra el tumor. Esto se debe a varias razones, como las barreras que contrarrestan el efecto inmune de la muerte inmunogénica, la pérdida de los neoantígenos más inmunogénicos en las etapas tempranas de escape tumoral, la promoción de mecanismos inmunosupresores por parte de la radioterapia y la mayor resistencia de los linfocitos T reguladores a la radiación.<sup>14</sup>

### Combinaciones farmacológicas para potenciar el efecto inmune de la radioterapia

Para potenciar el efecto inmune de la radioterapia, se han probado diversas combinaciones farmacológicas, entre ellas las citocinas y los inhibidores de los ICI más RT.

#### CITOCINAS

Se ha investigado la combinación de radioterapia con la neutralización del factor de crecimiento transformante beta (anti-TGF- $\beta$ ). El TGF- $\beta$  se activa en los tumores irradiados a través

de especies reactivas de oxígeno, lo cual promueve la reparación celular y contribuye a la resistencia a la radioterapia. Además, el TGF- $\beta$  tiene efectos inmunosupresores que limitan la actividad inmune inducida por la radiación. La neutralización del TGF- $\beta$  durante la radioterapia es fundamental para la inducción del efecto abscopal. Aunque los estudios clínicos han obtenido resultados modestos hasta ahora, los estudios preclínicos de combinación RT-fresolimumab han demostrado beneficio.<sup>15</sup>

### ICI MÁS RADIOTERAPIA

Se utilizan combinaciones con inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1, 41BB, entre otros. La radiación puede desencadenar la sobreexpresión de la vía PD-1/PD-L1, por lo que las combinaciones más efectivas parecen ser las que involucran esta vía.<sup>16</sup> En la actualidad, existen múltiples ensayos clínicos prometedores, que incluyen combinaciones de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) con anti-PD-1 en fase 3 de reclutamiento.

### OTROS ENFOQUES

Se ha investigado la inhibición de puntos de control inmunológicos como TIM-3 (*T-cell immunoglobulin mucin-3*) o TIGIT para aumentar la eficacia de la radioinmunoterapia con PD-1. En modelos preclínicos, se ha demostrado que la depleción de células inmunosupresoras, sobre todo linfocitos T reguladores y macrófagos M2, puede erradicar el tumor en modelos murinos.

Se han probado otras combinaciones como radioterapia más factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), para atraer células presentadoras de antígeno, y viroterapia, entre otros, así como la combinación de radioterapia con agonistas del receptor TLR (imiquimod) en el linfocito T.<sup>17</sup>

### Complicaciones de la radioterapia externa

- **AGUDAS.** Dermatitis, esofagitis, mucositis, disfagia, cambios en el gusto, xerostomía, laringitis.
- **TARDÍAS.** Fibrosis de cuello y linfedema, xerostomía, caries dentales, estenosis esofágica, dependencia crónica de una sonda de alimentación (aproximadamente 5 % con IMRT).

### Seguimiento

En el seguimiento de los pacientes, se recomienda realizar una exploración física, determinar el perfil tiroideo, constituido por Tg, TSH y anticuerpos antitiroideos, y una ecografía cervical cada 6 a 12 meses. Al día de hoy, no hay consenso sobre la frecuencia recomendada de la gammagrafía con yodo, la cual se realiza en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con <sup>131</sup>I.

La tomografía por emisión de positrones puede ser útil en casos de tumores que no captan yodo.

En el caso de los carcinomas medulares, también se deben controlar los niveles de calcitonina y el antígeno carcinoembrionario.<sup>1,2</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloret Sáez-Bravo M, Carmona Vigo R, Lara Jiménez P. Cáncer de tiroides. Guías Prácticas de Oncología Radioterápica. Madrid: SEOR-Sociedad Española de Oncología Radioterápica; 2013. p. 58-63.
2. Chapman CH, Garsa A. Thyroid carcinoma. En: Hasen HK, Roach III M (editores). Handbook of evidence-based radiation oncology. 3rd. ed. New York: Springer Science; 2018. p. 243-58.
3. Bible KC, et al., Thyroid. 2021;337:386. <http://doi.org/10.1089/thy.2020.0944>
4. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. Outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1083-91.
5. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid.* 1996;6(4):305-10.
6. Barton MB, Jacob S, Shafiq J, Wong K, Thompson SR, Hanna TP, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol.* 2014;112:140-4.
7. Hanna TP, Shafiq J, Delaney GP, Vinod SK, Thompson SR, Barton MB. The population benefit of evidence-based radiotherapy: 5-Year local control and overall survival benefits. *Radiother Oncol.* 2018;126(2):191-197.
8. Song CW, Lee YJ, Griffin RJ, et al. Indirect tumor cell death after high-dose hypofractionated irradiation: Implications for stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:166-172.
9. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8T cells: Changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 2009;114:589-595.
10. Postow M, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012;366:925-931.
11. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2009;10:718-726.
12. Formenti SC. Is classical stereotactic radiotherapy the optimal partner for immunotherapy? *Oncology (Williston Park).* 2015;29:340,347,387.
13. Principe DR, Timbers KE, Atia LG, Koch RM, Rana A. TGF $\beta$  signaling in the pancreatic tumor microenvironment. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 5086. 2021 Oct 11;13(20):5086. [accessed 29 May 2022] Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/20/5086/htm>
14. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2013 Feb 20;105(4):256. [accessed 28 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC3576324/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311112/)
15. Bang A, Schoenfeld JD. Immunotherapy and radiotherapy for metastatic cancers. *Ann Palliat Med.* 2019 1;8(3):312-25. doi: 10.21037/APM.2018.07.10
16. Mondini M, Levy A, Meziani L, Milliat F, Deutsch E. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges. *Mol Oncol.* 2020 Jul 1;14(7):1529. [accessed 28 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC7332212/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521494/)
17. Ashrafizadeh M, Farhood B, Elejo Musa A, Taeb S, Rezaeyan A, Najafi M. Abscopal effect in radioimmunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2020;85. [accessed 28 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521494/>





## ¿Cuándo se determina que un paciente es refractario al $^{131}\text{I}$ ?

**Dra. Patricia Saavedra-Sobrados, Dr. Danfer Huapaya-García**

La refractariedad al  $^{131}\text{I}$  (R- $^{131}\text{I}$  o RAI-R) se desarrolla con mayor frecuencia en el contexto de la pérdida de las características de diferenciación tiroidea. Una característica distintiva de la desdiferenciación es el deterioro de la función del simporte de Na-I (NIS).

El NIS es una glucoproteína de membrana plasmática, ubicada en la superficie basolateral de las células epiteliales foliculares de la tiroides. Su función es mediar el transporte activo de yoduro en las células normales de la tiroides. La expresión del NIS es estimulado por la tirotropina (TSH).

El  $^{131}\text{I}$  ingresa a las células a través del NIS y emite partículas beta que destruyen la célula folicular. En un subconjunto de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado (CTD), la alteración en la expresión o en la funcionalidad del NIS produce falla en la respuesta al tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .<sup>1-3</sup>

El ejemplo mejor definido de una mutación puntual que activa de manera aberrante estas vías de señalización es la mutación activa del punto de acceso *BRAF*<sup>V600E</sup>. Esta representa la aberración genética más frecuente, ocurre en casi el 50 % de los CTD. Las mutaciones *BRAF*<sup>V600E</sup> se correlacionan inversamente con la expresión del NIS y directamente con la desdiferenciación, la recurrencia y la metástasis. Se ha encontrado que la activación del *BRAF* reprime la expresión de NIS a través de dos vías definidas.

- Primero, *BRAF* activa la señalización del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad3, lo que afecta directamente la capacidad del factor de transcripción específico de tiroides PAX8, para unir el promotor NIS en las células foliculares.
- Segundo, *BRAF* regula epigenéticamente al NIS, lo que impulsa la desacetilación de histonas de los residuos de lisina H3 y H4 del promotor NIS, con lo que se evita directamente su transcripción.<sup>3</sup>

Se debe tener en cuenta el desarrollo de la desdiferenciación y la R- $^{131}\text{I}$ , durante el curso del CTD. El cáncer de tiroides mal diferenciado es con frecuencia R- $^{131}\text{I}$  y alberga un riesgo alto de enfermedad recurrente o metastásica y muerte relacionada con el cáncer.<sup>4</sup>

En la reunión multidisciplinaria entre los miembros de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM), la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI) y la Asociación Europea de Tiroides (ETA), realizada en Martinica, enero de 2018, se elaboraron nueve principios de consenso multidisciplinario enfocados al

manejo de los pacientes con esta patología, entre ellos los principios 7 y 8 mencionan escenarios clínicos que sugieren refractariedad, que se pueden resumir en lo siguiente:

- Ausencia de captación de  $^{131}\text{I}$  en el diagnóstico inicial de recurrencia locorregional o metástasis a distancia (en el rastreo diagnóstico con  $^{131}\text{I}$ ), cabe mencionar que actualmente la resolución y sensibilidad del rastreo diagnóstico con  $^{131}\text{I}$  mejora con el SPET/TC.
- Ausencia de captación de  $^{131}\text{I}$  presente en una exploración (rastreo postterapia) realizada varios días después de la yodo terapia. Este escenario es el más confiable, sin embargo, puede perder hasta del 7,5 % al 12 % de las metástasis, que de hecho tienen captación de  $^{131}\text{I}$  si el escaneo se realizó en condiciones no óptimas o fuera del tiempo recomendado.
- La captación de  $^{131}\text{I}$  solo está presente en algunos, pero no en otros focos tumorales. No debe clasificarse de facto como refractario. Puede ser posible aplicar tratamiento local en el sitio de lesiones no ávidas de  $^{131}\text{I}$  (por ejemplo, cirugía, radioterapia, ablación por radiofrecuencia, crioterapia, embolización, etc.) y tratar simultáneamente los tumores ávidos con yodoterapia.
- La metástasis progresa a pesar de la captación de  $^{131}\text{I}$ . El documentar cualquier grado de crecimiento tumoral en cualquier momento después de la terapia con  $^{131}\text{I}$  no es una justificación adecuada para clasificar el CTD como refractario. En la mayoría de las publicaciones, no hay un marco de tiempo indicado con respecto a la progresión. En los ensayos DECISION y SELECT, los períodos de tiempo se definieron como 14 y 12 meses respectivamente, algunas publicaciones mencionan intervalos de 12 a 16 meses, mientras que otras no especifican plazos. Según la guía de la ETA (2019), la progresión debe definirse como progresión radiológica, de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, dentro de un marco de tiempo clínicamente relevante, que, generalmente, se considera de 6 a 12 meses.

La Tg puede usarse como un indicador de progresión, pero no como un sustituto para la evaluación radiológica.

- La metástasis del CTD progresa a pesar de una actividad acumulada de  $^{131}\text{I}$  mayor de 22,2 GBq (600 mCi). A medida que aumenta la actividad acumulada y el número de terapias, aumentará la probabilidad de que el CTD se vuelva refractario. Sin embargo, deben tomarse en cuenta factores como la respuesta a las terapias previas, la duración de la respuesta, la actividad individual, los efectos secundarios y la opinión del paciente con respecto a la relación riesgo/beneficio.<sup>5</sup>

Algunos artículos incluyen como criterios de refractariedad la intensa captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la PET/TC y la enfermedad avanzada no pasible de tratamiento quirúrgico. Cuando el tumor tiroideo no puede ser resecado, el paciente se considera R- $^{131}\text{I}$ . Esto es debido a que, al encontrarse *in situ* la glándula tiroidea, las metástasis a distancia no responderán al tratamiento con radioyodo.<sup>1,4-7</sup>

de TSH pueden emplearse en pacientes con enfermedad asintomática, carga tumoral baja o tamaño tumoral inferior a 1 cm y tumores mínimamente progresivos. La presencia de ganglios linfáticos metastásicos pequeños (menores de 8 mm) y asintomáticos después del tratamiento con RAI con disección compartimental del cuello previa y nódulos pulmonares metastásicos pequeños (menores 1 cm) se puede seguir durante años con ecografía del cuello e imágenes axiales para los nódulos pulmonares.<sup>8,9</sup>

Para el diagnóstico de cáncer refractario al <sup>131</sup>I el panel recomienda tomar en consideración:

- Evaluación clínica cuidadosa en cada visita de seguimiento. Se debe prestar especial atención a las manifestaciones clínicas de la enfermedad avanzada y la calidad de vida.
- La evaluación de laboratorio debe incluir TSH y título de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg). La Tg debe evaluarse utilizando el ensayo de Tg disponible localmente y confiando en la dinámica en mediciones secuenciales en lugar de concentraciones absolutas de Tg. La carga tumoral se puede estimar aproximadamente por los niveles de Tg, así como la progresión rápida y el mal pronóstico de la enfermedad se pueden predecir mediante un tiempo de duplicación de Tg menor de un año. Sin embargo, en algunos tumores agresivos, con un bajo nivel de secreción de Tg, el nivel de Tg podría subestimar la carga tumoral. Además, en presencia de AcTg, la Tg no puede usarse como un marcador tumoral confiable.
- La exploración con SPET/CT-FDG puede proporcionar información adicional sobre la biología del tumor con un impacto pronóstico negativo para las lesiones con una mayor captación de glucosa, sin embargo, ninguna modalidad de imagen única proporciona información de “todas y cada una de las lesiones” sobre biología tumoral. Por lo tanto, se requiere una combinación de técnicas de imagen, para identificar qué lesiones tumorales requieren intervención local o sistémica.

El simple hecho de que un paciente se ajuste a un escenario clínico particular no significa que deba estar absolutamente definido o etiquetado como yodorrrefractario irreversible, sino que transmite la probabilidad de que un tumor sea refractario a una terapia adicional de <sup>131</sup>I. Por tanto, la opinión de expertos es que la interpretación de todas las investigaciones de diagnóstico requiere una junta multidisciplinaria a fin de individualizar el caso y plantear las mejores opciones terapéuticas a ofrecerle.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faugeras L, et al. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use? *Laurence. Ther Adv Vaccines.* 2018;9(6):259-61.
2. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine- refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol.* 2017;19(3):279-87.
3. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer:

- Molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1-15.
4. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8(5):227-45.
  5. Tuttle M, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of <sup>131</sup>I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the ATA, EANM, SNMM. *Thyroid*. 2019 Apr 1;29(4):461-70.
  6. Ylli D, Van Nostrand D, Wartofsky L. Conventional radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):181-97.
  7. Kreissl M, Janssen M, Nagarajah J. Current treatment strategies in metastasized differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(1):9-15.
  8. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):R301-10.
  9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 ATA Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The ATA Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

## ¿Cuándo debe ser considerado el uso de inhibidores de la tirosina-cinasa?

**Dra. Mivael Olivera-Hurtado de Mendoza**

El cáncer de tiroides diferenciado tiene un buen pronóstico con tratamiento de cirugía, ablación de tejido remanente con <sup>131</sup>I y supresión de la hormona tiroidea, pero algunos tumores desarrollan resistencia con la necesidad de tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (ITK).

En la tumorigénesis del cáncer de tiroides están implicados vías moleculares como RAS/RAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR, importantes reguladores de la función celular que pueden activar entre otros ligandos varios receptores ITK con efectos en la progresión, proliferación y tumorigénesis.<sup>1,2</sup>

Así como, las proteínas del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) que estimula la formación de nuevos vasos (angiogénesis) y la proliferación del endotelio vascular, vía unión al receptor del VEGF (VEGFR), necesario para el crecimiento, desarrollo y metástasis del tumor. El VEGFR más importante es el VEGFR-2.<sup>3,4</sup> El incremento de niveles de VEGFR está asociado con peor sobrevida global (OS) y sobrevida libre de progresión (PFS).<sup>5</sup>

El carcinoma de tiroides papilar presenta mutaciones como *BRAF* (50 %-70 %), *RET* (30 %) y *RAS* (10 %), asociadas con peor pronóstico, incremento de recurrencia y refractariedad al yodo.<sup>6,7</sup>

Las estrategias de tratamiento del cáncer de tiroides yodo-refractario incluyen el bloqueo de las propiedades proliferativas y angiogénicas.<sup>8</sup>

Algunos tumores pierden la función de transporte de la bomba de intercambio de Na-I (NIS) y la desregulación de los receptores ITK,<sup>5,8</sup> que son refractarios al yodo. La refractariedad al yodo radioactivo, de acuerdo con la ATA 2015, está definida por lo siguiente: no concentración de RAI en el momento inicial de tratamiento; pérdida de capacidad de concentrar RAI previa captación de RAI; concentrar RAI en algunos tejidos, pero no en otros; progresión de enfermedad. Aunque la definición exacta de refractariedad sigue siendo controvertida.<sup>9</sup>

El pronóstico de enfermedad yodorrrefractaria es pobre, con OS a 5 años del 66 %, y la refractariedad se observa en un tercio de los pacientes con recurrencia o metástasis.<sup>6,7</sup> Es importante identificar a los pacientes con enfermedad yodorrrefractaria con necesidad de una intervención temprana para mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

## Características de pacientes con cáncer de tiroides yodorrrefractario

- Pacientes con bajo volumen y crecimiento lento de enfermedad, asintomáticos o progresión mínima en el tiempo, se recomienda una vigilancia cercana, supresión de TSH e imágenes de forma periódica.<sup>10,11</sup>
- Pacientes con recurrencia locorregional, donde la cirugía es una opción con radioterapia combinada en algunos casos seleccionados.<sup>10</sup>
- Pacientes sintomáticos con metástasis a distancia en los pulmones y/o hueso, a quienes se ofrecen terapias locales antes de tratamiento sistémico.<sup>12</sup>

## Tratamiento sistémico

La terapia blanco es recomendada en los casos siguientes:<sup>9,13</sup>

- Tumores con progresión rápida no tratables o fracaso a terapias locales.
- Enfermedad sintomática.
- Tumores en ubicación amenazante.

## INHIBIDORES DE LA TIROCINA-CINASA (ITK)

La FDA ha aprobado dos ITK.

### ● SORAFENIB

Inhibidor del VEGFR-2-3, PDGFR, RET. El estudio DECISION evaluó el uso de sorafenib, 400 mg, dos veces al día, frente a placebo. El tratamiento hasta la progresión de enfermedad, y/o toxicidad inaceptable.

Los resultados mostraron mejora de PFS con sorafenib 10,8 meses versus 5,8 meses con placebo (HR 0,59;  $p < 0,0001$ ), tasa de respuesta global (ORR) de 12,2 % con sorafenib versus 0,5 % con placebo.<sup>14</sup>

Entre las reacciones adversas no serias de sorafenib están la eritrodismestesia palmoplantar (76,3 %), diarrea (68,6 %), alopecia (67,1 %), erupción (50,2 %), fatiga (49,8 %), pérdida de peso (46,9 %), hipertensión (40,6 %) entre otros.<sup>14</sup>

### ● LENVATINIB

Inhibidor VEGFR, PDGFR, RET, FGFR-1-4. El estudio SELECT evaluó lenvatinib, 24 mg, una vez al día, frente a placebo.

Los pacientes que recibieron lenvatinib alcanzaron una PFS de 18,3 meses en comparación con 3,6 meses de los que recibieron placebo (HR 0,21;  $p < 0,0001$ ).<sup>15</sup> En pacientes pretratados con otro ITK, la PFS fue de 15,1 meses. La ORR, 64,8 %, con respuestas parciales.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron hipertensión (67,8 %), diarrea (59,5 %), fatiga (59 %), disminución de apetito (50,2 %), pérdida de peso (46,4 %), eritrodismestesia palmoplantar (31,8 %), proteinuria (31 %) entre otros.<sup>15</sup>

Existen pacientes que desarrollan resistencia a estos ITK con progresión de la enfermedad y necesidad de cambio de tratamiento. En 2021, la FDA aprobó el cabozantinib como tratamiento de segunda línea en el cáncer diferenciado yodorrrefractario, con base en los resultados del estudio COSMIC-311. Los pacientes que recibieron cabozantinib lograron una PFS de 11 meses frente a 1,9 meses en los que recibieron placebo, ORR de 11 %.<sup>16</sup> EL perfil de seguridad es similar al de los antiangiogénicos, diarrea (62 %), eritrodisestesia palmoplantar (47 %), hipertensión arterial (32 %).<sup>16</sup>

Estos ITK se usan sin elección de algún biomarcador. Hay varios inhibidores aprobados solo en presencia de alteraciones genéticas específicas. Por ejemplo, el inhibidor *BRAF* dabrafenib, solo o en combinación con un inhibidor MEK, en caso de *BRAF*<sup>V600E</sup>,<sup>17</sup> los inhibidores *RET*, serpercatinib y pralsetinib, en la enfermedad metastásica con fusión *RET*,<sup>18</sup> el inhibidor de *TRK* larotrectinib, en presencia de rearrreglos de *NTRK*.<sup>19</sup>

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baynes JW. Medical biochemistry; Elsevier Health Sciences: Edinburgh, UK, 2019; Chapter 28.
2. Zschäbitz S, Grüllich C. Lenvatinib: a tyrosine kinase Inhibitor of VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR $\alpha$ , KIT and RET. Recent Results Cancer Res. 2018;211:187-198.
3. Rev Oncol Hematol. 2015;93:60-73.
4. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell. 2014;6:18.
5. Razy NHMP, Rahman WFWA, Win TT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in thyroid nodular hyperplasia and papillary thyroid carcinoma: a tertiary health care centre based study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;2:277-282.
6. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: Specific role of lenvatinib. Biologics. 2014;8:129-139.
7. Prete A, Borges de Souza P, Censi, S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. Front. Endocrinol. 2020;11:102.
8. Marotta V, Chiofalo MG, Di Gennaro F, Daponte A, Sandomenico F, Vallone P, et al. Kinase-inhibitors for iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Still far from a structured therapeutic algorithm. Crit. Rev Oncol Hematol 2021;162:103353.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
10. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2015;22:R301-R310.
11. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Effect of tumor size and minimal extrathyroidal extension in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2018;28:982-990.
12. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: An uncommon but challenging situation. Arch Endocrinol Metab. 2017;61:81-89.
13. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25:567-610.
14. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet.



- 2014;384:319-328.
15. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-630.
  16. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer.* 2022;128:4203-4212.
  17. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial. *Thyroid.* 2022 ;32:1184-1192.
  18. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al: Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383:825-835.
  19. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186:631-643.

## ¿Qué importancia tiene el cáncer de tiroides papilar o folicular no medular familiar?

**Dr. Manuel Frías-Rojas**

Tiene importancia que se conozcan las principales manifestaciones del cáncer de tiroides (CT) papilar o folicular no medular familiar (cáncer de tiroides no medular familiar, CTNMF) como son el presentarse con mayor frecuencia como microcarcinomas, tener un comportamiento agresivo y la significativa asociación con tiroiditis linfocitaria como precursora de esta neoplasia.

Estas características del CTNMF, sumadas a otras que se verán a continuación, permitirán lograr un diagnóstico precoz y el tratamiento respectivo para mejorar el pronóstico de esta neoplasia.

La primera comunicación de CTNMF se realizó en 1955, en gemelos. Desde entonces, se han comunicado numerosos casos, pese a lo cual solo a fines de la década de 1990, el CTNMF es reconocido como entidad clínica.<sup>1</sup>

Si bien se describen síndromes hereditarios, como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Gardner y la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1), que coexisten con el CT no medular, se excluyen dentro del estricto diagnóstico el CTNMF.

La prevalencia del CTNMF varía del 1,5 % al 10,5 % de todos los cánceres tiroideos diferenciados (CTD).<sup>2</sup>

El CTNMF se define como la presencia de CTD papilar o folicular en dos o más familiares de primer o segundo grado. El riesgo de tener CT puede aumentar 3,2 a 6,4 veces cuando existe un antecedente familiar. El mayor riesgo es para las hermanas, seguido por madre e hija.

TABLA 39.1.

**TABLA 39.1.** RELACIÓN DE PARENTESCO DE CASOS ÍNDICES DE CTNMF CON FAMILIAR AFECTADO PREVIAMENTE DE CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO. TOMADO DE HEMMINKI.<sup>7</sup>

Tipo de parentesco	Número de casos
• Hermana	6
• Hermano	2
• Madre	4
• Padre	0
• Hija	4
• Hijo	1

Como fisiopatología, algunos investigadores postulan un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, no se conoce aún un gen específico responsable.

Sin embargo, se considera que existen varias regiones génicas candidatas como implicadas, entre las que destacan MNG1 (14 Q 32), 1q 21, 2q 21 y el complejo telómero-ARN telomerasa sin descartarse una etiología poligénica.<sup>4</sup>

La mayoría de los CTNMF son papilares y de dos a tres veces más frecuentes en el sexo femenino. Las segundas generaciones afectadas tendrían una presentación a edad más temprana y de características más agresivas.<sup>3</sup>

Algunos investigadores han reportado mayor compromiso de ganglios linfáticos, mayor invasión local y tasas de reintervención y recurrencia más altas. TABLA 39.2.

- El tamaño del tumor fue menor en los casos de CTNMF, que en los casos de CT papilares esporádicos; la mayoría fue menor de 1 cm. TABLA 39.2.
- La asociación con tiroiditis linfocitaria crónica fue nueve veces superior en los casos de CTNMF (TABLA 39.2). Asimismo, se encontró correlación con las características ecográficas de los nódulos tiroideos en los pacientes con cáncer familiar (Tabla 39.3)
- El tratamiento usual fue con tiroidectomía total más disección cervical ganglionar selectiva e <sup>131</sup>I entre 100 y 150 mCi.

**TABLA 39.2.** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS DE PRESENTACIÓN EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES FAMILIAR Y NO FAMILIAR

	Familiar (n = 17)	No familiar (n = 352)	p
• Edad (años)	36,6 ± 12,9	45,6 ± 4,9	< 0,02
• Sexo (masculino/femenino)	3/14	59/293	
• Unifocalidad	10 (59 %)	235 (67 %)	0,36
• Multifocalidad	7 (41 %)	117 (33 %)	0,33
• Linfonodos comprometidos	5 (29 %)	52 (15 %)	0,1
• Compromiso de cápsula tiroidea	5 (29 %)	141 (40 %)	0,13
• Compromiso de borde quirúrgico	3 (18 %)	54 (15 %)	0,5
• Permeación vascular	1 (6 %)	28 (8 %)	0,6
• Asociación con tiroiditis crónica	9 (53 %)	22 (6%)	< 0,001)
• Asociación con hiperplasia folicular	5 (29 %)	39 (11 %)	0,123
• Extensión peritiroidea	5 (29 %)	58 (16 %)	0,146
• Tamaño del tumor (mm)	10,8 ± 6,4	18,7 ± 12,5	< 0,001

Tomado de Mosso L.<sup>6</sup>

**TABLA 39.3.** CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS EN LOS PACIENTES CON CTNMF (17 CASOS). TOMADO DE MOSSO L.<sup>6</sup>

• Ecogenicidad	
– Hipoecogénico	11
– Isoecogénico	6
– Hiperecogénico	0
• Homogeneidad	
– Homogéneo	11
– Heterogéneo	6
• Contenido	
– Sólido	14
– Quístico	0
– Mixto	3
• Bordes	
– Regulares	12
– Irregulares	5
• Microcalcificaciones	
– Presentes	8
– Ausentes	9

- Muy eventualmente nódulos de mayor tamaño que presentan síntomas como disnea, disfagia y disfonía, han tenido una remisión importante de la sintomatología con la prescripción antes indicada.
- Se ha estimado que entre el 31 % y el 38 % de los miembros de las familias con dos miembros afectados son propensos a portar el rasgo familiar.<sup>3</sup>
- Las familias con tres o más miembros afectados con CTNMF, la probabilidad de poseer el rasgo familiar del 96 %.<sup>3</sup>
- Según el estudio realizado en Chile los pacientes con CTNMF son más jóvenes como con tumores de menor tamaño.
- Se asume un comportamiento más agresivo del CTNMF en concordancia con lo publicado recientemente por las grandes series de Alsanea y Uchino.<sup>5</sup>
- Se ha descrito también que puede haber un significativo aumento de tumores benignos tiroideos en algunos familiares del paciente.
- El tamizaje con ecografía cervical y biopsia con punción aspirativa con aguja fina de los nódulos tiroideos se sugiere a los 20 años de edad o 10 años antes de la edad de pesquisa del familiar que haya sido diagnosticado más joven.<sup>2</sup>

## CONCLUSIONES

- Un aspecto interesante en el presente estudio fue la fuerte asociación (47 %) de CTNMF a tiroiditis linfocitaria, prevalencia notoriamente más elevada de lo descrito para el CT papilar esporádico.
- Gasbani y col. describen subtipos específicos de enfermedad de Hashimoto y plantean que con el asociado a microcarcinoma se encontraría aumentada la expresión de algunas moléculas involucradas en la transformación maligna, apoptosis y el control del ciclo celular como galectina 3, HBME 1 (células de endotelio humano de médula ósea) y ciclina D1.
- En los pacientes estudiados con tiroiditis linfocitaria, el extenso proceso inflamatorio unido a la mayor frecuencia de microcarcinomas, hace planteable que la tiroiditis sea más bien una enfermedad predisponente al CTNMF y no una reacción al tumor.
- Desde el punto de vista clínico es relevante que el patrón ecográfico de tiroiditis sumado a la presencia de un nódulo en casos de pacientes con antecedentes familiares de CT, debe ser evaluado con acuciosidad y por radiólogos expertos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrada C, Godoy C, Martínez A, García H. Cáncer tiroideo papilar. Reporte de 4 casos familiares. Rev Chil Pediatr. 2014;85(3):351-H.
2. Mazeh H, Sippel R. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2013;23(9):1049-56.[ Links ]
3. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park DJ, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. Thyroid. 2012;22(4):356-62.
4. Malchoff CD Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. Cáncer Control. 2006;13(2):106.
5. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2001;13:44-51.
6. Mosso L, Velasco S, Salazar I, Solar A, González H, Cardona B, Cruz, F. Carcinoma familiar de tiroides no medular (CFTNM): características de presentación en 17 casos. Rev Méd Chi. 2007;135(6):718-24.
7. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for non medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metabol. 2005;90(10):5747-53.

*CONSENSO*

*RESUMEN*



## Resumen

Doctor Juan Guillermo Vargas Díaz

Se ha tratado de hacer un resumen apretado de cada una de las 39 ponencias con el objetivo de tener una visión general del tema, pero que no reemplaza la lectura de las preguntas desarrolladas por cada especialista.

### Pregunta 1

La doctora Flor Cabrera-Guevara, endocrinóloga del Hospital Nacional Almanzor Aguinada de Chiclayo, responde la primera pregunta: ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo del nódulo tiroideo (NT) y cáncer de tiroides (CT)?

Hace un análisis de los factores conocidos y otros menos conocidos, como el de que los pacientes con insulinoresistencia (IR), por lo general, tienen la glándula tiroides grande y prevalencia más alta de NT y también que los pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado (CTD) tienen mayor frecuencia de IR y asociación con sobrepeso y obesidad.

Otro factor es la exposición a la radiación ionizante, factor de riesgo conocido por la radiosensibilidad de la glándula tiroides cuando es irradiada por la radiografía o la tomografía computarizada (TC) de cabeza y cuello sin protección. El aumento inusitado del CT en niños sucedido en el accidente de Chernobyl y, mucho antes, en Hiroshima y Nagasaki el segundo cáncer más frecuente después de la leucemia fue el CT. Es importante mencionar la gammagrafía con  $^{131}\text{I}$ , como factor inductor del CT.

Los niveles de tirotrópina (TSH) y la ingesta de yodo están relacionados. Así, se ha demostrado la asociación de la elevación de TSH causado por deficiencia de yodo con el CT en animales pero no en humanos. El déficit en la ingesta de yodo en humanos, sobre todo, en zonas bociógenas está demostrado que aumenta el cáncer de tiroides folicular (CTF). La ingesta de yodo, según un estudio al que hace referencia la doctora Cabrera, produce un aumento relativo del cáncer de tiroides papilar (CTP), y postula que este aumento se debería a la mutación del gen *BRAF*, una alteración molecular típica en el CTP.

En cuanto a los niveles de TSH y la tiroiditis autoinmune, el aumento de TSH no tiene relación directa con el CT, sin embargo, hay relación entre los pacientes tratados con inmunosupresión (TSH baja) con la disminución en la recurrencia y el mejoramiento en el tiempo de supervivencia. La TSH alta tendría relación a la presentación de estadios avanzados. La tiroiditis autoinmune de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo, su incidencia se ha incrementado en las



últimas décadas y podría estar influenciando en el riesgo de CTP. No solo por el aumento en los niveles de TSH, sino por el propio proceso autoinmune a través de la producción de citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo.

Respecto a la dieta, estilo de vida y contaminantes ambientales, la influencia de estos factores es muy controversial, no hay trabajos que demuestren su influencia de estos factores.

La asociación entre el CT y el cáncer de mama, según estudios de cohortes, reporta que la posibilidad de desarrollar CT después de cáncer de mama es más alto comparado con la población general cuando se estratifica por edad. A los 40 años la cifra es más alta y se va reduciendo con grupos etarios mayores.

Se postula que la radioterapia coadyuvante podría ser un factor para el desarrollo de un segundo cáncer.

La mayoría de los factores de riesgo para CT conocidos son no modificables, como edad, sexo, raza, prácticas culturales y perspectivas que distinguen a una comunidad dada de personas y la historia familiar de CT. Las mujeres tienen aproximadamente una incidencia 3 a 4 veces más alta que los hombres, esta relación se observa en diferentes medios y ha permanecido constante a través del tiempo. Finalmente, la historia familiar de CT se refiere al 25 % del cáncer de tiroides medular familiar (CTMF), que suele asociarse frecuentemente a neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B, y presentan las mutaciones principalmente en los exones 10 y 11 del gen *RET*.

## Pregunta 2

El doctor Dante Gamarra-González, endocrinólogo, jefe del servicio de Endocrinología del Hospital Dos de Mayo, responde la segunda pregunta: ¿Cuál es la evaluación que se debe realizar al tener un NT y qué exámenes de laboratorio son recomendados?

“La evaluación del NT, por lo general, se realiza en aquellos NT mayores de 1 cm, sin embargo, los NT menores de 1 cm no palpables deben ser evaluados si existiera clínica sospechosa o factores de riesgo presentes en el portador de ese hallazgo”. Estamos de acuerdo en parte porque los NT menores de 2 cm, por lo general, no son palpables, salvo que sean anteriores y pacientes muy delgados. La evaluación debe ser hecha en todos los NT sospechosos o con factores de riesgo, cualquiera sea el tamaño, se cuenta con biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF), guía ecográfica y citólogos expertos que pueden diagnosticar lesiones de hasta de 2 mm, como ha ocurrido en la experiencia personal.

Describe el doctor Gamarra como factores de riesgo a los antecedentes de radiaciones ionizantes cualquiera sea su origen, accidentes nucleares, el holocausto en Hiroshima y Nagasaki, radiografías dentales, TC, etc. También es importante en la evaluación la historia familiar del paciente. Se describen reportes estadísticos de la mayor frecuencia de cáncer en pacientes con antecedente familiar de CT. Se hace hincapié en factores propios del NT y sospecha de neoplasia de tiroides: tamaño, edad del paciente, sexo, presencia de nódulos únicos y adenomegalias

cervicales homolaterales. El examen clínico es de suma importancia en los nódulos palpables: rapidez de crecimiento, consistencia, movilidad, raramente parálisis de cuerdas vocales, etc. Existe un gran porcentaje de ellos que no son palpables y son de evolución asintomática. Desde el punto de vista práctico, los exámenes de laboratorio no contribuyen al diagnóstico de cáncer, pero deben solicitarse para tener una evaluación integral de la función tiroidea; son más útiles en el postoperatorio.

### Pregunta 3

El doctor Hubertino Díaz-Lazo, médico radiólogo, jefe del servicio de Sonografía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, responde a la tercera pregunta: ¿Qué imágenes? y la clasificación ecográfica. La doctora Miluska Huachín-Soto complementa la respuesta con las Decisiones del endocrinólogo según las imágenes y la clasificación ecográfica.

Evidentemente, la ecografía es uno de los principales avances en el diagnóstico del CT nodular. Cuando el cáncer es avanzado y compromete otras regiones anatómicas adyacentes o más alejadas, la TC y la RM son los exámenes de elección. La ecografía no solo caracteriza al NT, sino también da información del resto de la glándula tiroidea: tamaño, ecogenicidad parenquimatosas, ecotextura, vascularidad parenquimatosas, presencia de enfermedad tiroidea difusa, bocio multinodular y la detección de NT.

La caracterización del NT estratifica el riesgo de malignidad según el sistema TI-RADS para el manejo y la selección de los casos que van a biopsia. El tamaño de un NT no es útil para predecir la malignidad, cualquier NT debe ser biopsiado siempre y cuando la caracterización del NT haga sospechar de malignidad y los factores de riesgo lo sustenten.

La tecnología permite utilizar la ecografía Doppler en la búsqueda de mayor vascularización intranodular. Esta y la dureza del nódulo en la elastografía elevan la sospecha de malignidad del NT en estudio.

La ecografía también es importante en el hallazgo de ganglios cervicales, para caracterizarlos y determinar el compromiso metastásico o no y confirmarlo con la BAAF, para facilitar el planeamiento de una adecuada intervención quirúrgica.

El informe ecográfico de tiroides debe incluir, enfatiza el doctor Díaz, las características generales de la glándula tiroides, el NT, el ganglio linfático cervical, la lesión extratiroidea y otros hallazgos, el procedimiento de biopsia si se realizó, la conclusión o la impresión diagnóstica y las recomendaciones para el manejo de pacientes. Adicionalmente, la ecografía es un procedimiento que siempre debe acompañar a la BAAF, para la detección de NT pequeños o de NT grandes en sectores más sospechosos, con el objetivo de mejorar los resultados.

La doctora Miluska Huachín-Soto, endocrinóloga del Hospital Nacional Cayetano Heredia, complementa la respuesta a la tercera pregunta: ¿Qué imágenes? y las decisiones del endocrinólogo según imágenes?

“La ecografía de alta resolución es el examen más sensible para la detección y evaluación de NT, así como para la evaluación del riesgo de malignidad. Debe ser realizada en pacientes con NT palpables o sospecha de ellos, sobre todo si tienen antecedentes de factores de riesgo de malignidad mencionados previamente”.

Relata la doctora Huachin que el uso de la escala de grises del US permite caracterizar al NT, con alta probabilidad de riesgo de malignidad, tales como diámetro antero posterior mayor que el transversal evaluado en plano transversal, ausencia de halo periférico, bordes irregulares espiculados, lobulados o microlobulados, nódulo sólido, evidencia de adenopatía cervical sospechosa de malignidad o extensión extratiroidea. Adicionalmente, hace referencia crítica, con base en trabajos clínicos, a la vascularidad central, evaluada por modo Doppler, tiene una modesta probabilidad de malignidad, con alta especificidad (96 %) cuando se evalúa NT de citología indeterminada. También sobre la elastografía, aplicada hace algunos años para determinar malignidad; refiere en un metaanálisis demostró alta sensibilidad y especificidad, del 92 % y del 90 %, respectivamente, sin embargo, la técnica aún no ha sido estandarizada por lo que no ha sido incluido en la mayoría de las clasificaciones US de estimación de riesgo de malignidad del NT.

Finalmente, en forma tangencial, se refiere al uso innecesario de muchas BAAF. Sin embargo, consideró que la fiabilidad de este procedimiento es muy alto y no complicado de realizar, que es preferible solicitar muchas BAAF cuyo resultados sean negativos, que no hacerlas y posponerlas y tener sorpresas para el paciente y para el especialista. Por lo tanto, toda evaluación debe ser simple, directa y pragmática.

#### **Pregunta 4**

La doctora Miluska Huachín-Soto, endocrinóloga del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Minsa, responde la cuarta pregunta: ¿Qué hacer en las zonas grises del diagnóstico citológico (Bethesda III-IV-V)?

Durante la evaluación del NT existe el desafío clínico de excluir malignidad. Para esto se tiene herramientas como la evaluación clínica y el US y, además, el estudio citológico, que se reporta en una de las seis categorías del sistema de Bethesda. En los últimos años se han desarrollado test moleculares, con el objetivo de evitar cirugías innecesarias en pacientes asintomáticos con patología benigna y de retardar el diagnóstico y manejo en pacientes con patología maligna en pacientes con resultado de NT de citología indeterminada, como Bethesda III, IV y V, que representan el 25 % al 30 % de los reportes citológicos. Estas categorías tienen atipia arquitectural y/o citológica de grado insuficiente para proporcionar un diagnóstico definitivo, y donde el riesgo de malignidad puede estar presente en el 10 % al 75 %. Esta incertidumbre de malignidad complica su evaluación y manejo.

La doctora Huachin recomienda en los NT con citología indeterminada Bethesda III repetir la BAAF, antes de decidir solo el seguimiento o la cirugía diagnóstica. En esta determinación también se debe considerar la decisión del paciente.

En Bethesda IV, el manejo establecido es cirugía diagnóstica, sin embargo, pueden considerarse criterio clínico y US para decidir el seguimiento antes de la cirugía.

En Bethesda V, el manejo es quirúrgico dada la alta tasa de malignidad en esta categoría. Se considera que los pacientes con Bethesda III deben ser controlados (< 5 % de malignidad), los pacientes con Bethesda IV (> 30 % de malignidad) y los Bethesda V (> 80 % de malignidad) deben ser operados y se procede según el resultado de la biopsia por congelación. Obvio que los pacientes deben estar perfectamente informados.

### Pregunta 5

La doctora Himelda Chávez-Torres, citopatóloga intervencionista y jefe del servicio de Citología del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Rebagliati, EsSalud, y la doctora Grisnery Maquera, jefe del equipo funcional de Citopatología del INEN, Minsa, responden la quinta pregunta: ¿Cuándo y cómo realizar una BAAF a un NT?

Las doctoras consideran, y estamos completamente de acuerdo, que la BAAF bajo visión ecográfica es un método simple, poco invasivo y, en manos experimentadas, el diagnóstico citológico tiene alta sensibilidad y especificidad. Es uno de los procedimientos que ha modificado radicalmente el enfoque del NT y el Hospital Rebagliati es pionero en la utilización sistemática de la BAAF bajo visión ecográfica.

La técnica es explicada ampliamente y comienza con la preparación del paciente, la técnica de la toma propiamente de la muestra, el manejo de la muestra *in situ*, para evitar resultados inadecuados, y el análisis citológico, mediante el sistema Bethesda ampliamente conocido.

### Pregunta 6

Las doctoras Himelda Chávez-Torres y Grisnery Maquera-Torres responden la sexta pregunta: ¿Es útil el dosaje de tiroglobulina en el lavado de aguja en la BAAF de tiroides y ganglios linfáticos?

La respuesta es sí. Varios reportes evalúan su utilidad frente a la citología, sin embargo, cuando se combinan la citología, la ecografía y el lavado de aguja, se ha demostrado una sensibilidad y especificidad mayor al 96 % y cercana al 100 %.

La técnica es similar a la BAAF convencional, control intraprocedimiento por evaluación rápida *in situ*, para asegurar una muestra adecuada. Se aspira 1 mL/0,5 mL de suero fisiológico, se coloca en un vial para procesamiento en equipo estandarizado. Se espera encontrar en pacientes no operados niveles mayores que la tiroglobulina en sangre y en pacientes tiroidectomizados, valores mayor de 1 ng/mL.

Este procedimiento se debe realizar en los NT y los ganglios sospechosos por ecografía, tiroidectomizados con ganglio sospechoso también por ecografía, neoplasias primarias múltiples y antecedente de CTD en ganglios cervicales sospechosos.

### **Pregunta 7**

La doctora Himelda Chávez-Torres, citopatóloga intervencionista y jefe del servicio de Citología del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Rebagliati, EsSalud, responde la séptima pregunta: ¿Es importante usar algún sistema estandarizado en el reporte de la biopsia de tiroides para el manejo del NT?

La respuesta es sí. En 2010, el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. dio a conocer recomendaciones de consenso, conocidas como el sistema Bethesda, para el Reporte de la Citopatología de Tiroides. Este sistema consta de seis categorías de diagnóstico y tiene una estimación del riesgo de cáncer dentro de cada categoría, así como recomendaciones para el manejo clínico.

El informe estandarizado permite a los citopatólogos uniformizar su interpretación y emitir informes con términos concisos, no ambiguos y que sirven para uso clínico. Ha sido adoptado en EE. UU., Europa, América Latina, incluido Perú. Se implementó de inmediato en 2011, su uso es recomendado por la ATA y otras sociedades internacionales. Ha permitido mejorar la comunicación multidisciplinaria y ha proporcionado un reporte estandarizado para comparar información entre investigadores.

El sistema Bethesda se ha complementado con la introducción de exámenes moleculares. La doctora Chávez, en este trabajo, amplía y complementa de manera pormenorizada el sistema Bethesda 2017 para informes citopatológicos de la tiroides, riesgo de malignidad y recomendaciones para el uso clínico.

### **Pregunta 8**

La doctora Grisnery Maquera-Torres, jefe del equipo funcional de Citopatología del INEN, Minsa, responde la octava pregunta: ¿Es imprescindible contar con una muestra adecuada en una BAAF?

La respuesta es sí. La BAAF es el método más importante para el estudio del NT, un procedimiento preciso y rentable para la evaluación del NT.

La precisión del diagnóstico depende de varios factores, entre ellos, la habilidad del operador, la tecnología de imágenes que acompaña a la BAAF, la extensión de las láminas, el procesamiento de las muestras en el laboratorio y la interpretación microscópica por el citopatólogo.

Cuando los NT son de tamaño pequeño, menor de 1 cm o se encuentran ubicados posteriormente, se recomienda una BAAF bajo guía ecográfica. Sin embargo, la recomendación actual es la de realizar preferentemente todos los procedimientos bajo esta técnica, debido a que minimiza el error por toma de muestra de una zona no apropiada, en especial, en los casos de lesiones mixtas.

### Pregunta 9

El doctor Giancarlo Risco-Cabrejos, cirujano de Cabeza y cuello del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga, Chiclayo, EsSalud, responde la novena pregunta: ¿Cuándo se deben evaluar las cuerdas vocales antes de la cirugía tiroidea?

Existen varias condiciones clínicas que ameritan una evaluación nasofibrosópica de las cuerdas vocales, en búsqueda de parálisis por infiltración tumoral del nervio laríngeo recurrente. Estas condiciones son las siguientes: ronquera o disfonía; disfagia o disnea por compresión tumoral; nódulos grandes mayores de 4 cm; evidencia sonográfica de extensión extratiroidea por infiltración de músculos pretiroideos y tejido celular subcutáneo; nódulos de localización posterior; sospecha ecográfica de metástasis al grupo central 6 (pretraqueal); antecedente de cirugía del cuello, mediastino o tórax.

### Pregunta 10

El doctor Pavel Pino-Godoy, cirujano de Cabeza y cuello, jefe del servicio de Cirugía cérvico-maxilofacial, Hospital Rebagliati, responde la décima pregunta: ¿Cuándo deben considerarse imágenes complementarias y cuáles?

La US de alta resolución es actualmente la modalidad de estudio por imagen de elección para evaluar el NT, por su mejor sensibilidad y especificidad en caracterizar NT benignos y malignos, importante también en la evaluación preoperatoria de los grupos ganglionares cervicales. Sin embargo, tiene limitaciones en la detección de enfermedad con extensión extratiroidea profunda y mediastino.

La TC y la RM son útiles porque subsana esta limitación. Amplian la información en los tumores muy grandes con extensión a tráquea, esófago, paquete vasculonervioso del cuello y mediastino. Esta información es necesaria para planear la mejor estrategia quirúrgica y evitar complicaciones, reoperaciones y recurrencias.

Concluye, el doctor Pino, con la recomendación de no solicitar TC o RM como evaluación preoperatoria rutinaria del NT, pero sí en pacientes con signos y síntomas característicos de CTD localmente avanzado, con extensión extratiroidea, o con enfermedad metastásica ganglionar clínicamente evidente, múltiple o voluminosa y/o extensión extraganglionar.

### Pregunta 11

La doctora Himelda Chávez-Torres, citopatóloga intervencionista, Hospital Rebagliati, y la doctora Grisnery Maquera-Torres, del INEN, responden la decimoprimer pregunta: ¿El uso de pruebas moleculares podría aumentar la precisión diagnóstica en la clasificación del NT?

La respuesta es sí. La razón es que solo en el 5% y en el 30% de los Bethesda III y IV, respectivamente, se demuestra malignidad, lo que justifica un método de mayor precisión en citología indeterminada.

Existen diferentes pruebas moleculares, las pruebas con más datos disponibles son el Afirma Class-expression Classifier, el panel de 7 genes de mutaciones y reordenamiento y la inmunohistoquímica con galectina-3.

En la actualidad, las pruebas moleculares son un complemento al estudio citopatológico de la BAAF y el US. A pesar de estos adelantos ningún ensayo disponible puede confirmar o descartar malignidad en el 100 % de los casos indeterminados y su uso es limitado en Perú.

Se recomienda su aplicación en nódulos benignos Bethesda II, en los que las características ecográficas sean altamente sospechosas; en nódulos con citología indeterminada Bethesda III y IV, para tratar de mejorar el diagnóstico y reclasificarlos como probablemente benignos o malignos; en nódulos malignos Bethesda V y VI, en los que se pretende que las características moleculares guíen la extensión quirúrgica.

### **Pregunta 12**

La doctora Laura Luna-Victorio, endocrinóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara, responde la decimosegunda pregunta: ¿Cuándo se puede utilizar la vigilancia activa en el CT?

La vigilancia activa es el seguimiento del CT primario de riesgo bajo, sin realizar cirugía u otros tratamientos. Se inició en Japón, en el Hospital Kuma, en 1993, y es el tratamiento de primera línea para pacientes con microcarcinoma de tiroides papilar de riesgo bajo. Inicialmente, fue controversial adoptar esta conducta en ese hospital, después fue aceptada gradualmente. Se llegó significativamente a cifras muy altas de pacientes sometidos a este seguimiento, y fue incluida en las guías clínicas de Japón y EE. UU.

Creo que esta experiencia positiva no se puede extrapolar a la realidad peruana por muchas razones. Entre ellas, el nivel de vida, la educación, el poder adquisitivo, el sistema de salud deficiente, la distracción de recursos materiales y humanos. Sería como tener un artefacto apagado que no se sabe cuándo va a estallar. Evidentemente las conclusiones no pertenecen a nuestra realidad, y es dudoso considerar que la vigilancia sea gestión de primera línea y superior a los tratamientos conocidos.

### **Pregunta 13**

El doctor Víctor Tejada-Pérez, cirujano de Cabeza y cuello y oncólogo de Oncosalud, responde la decimotercera pregunta: ¿Cuándo está indicada la hemitiroidectomía?

La hemitiroidectomía es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación del lóbulo comprometido más el istmo y en la exploración del grupo central de cuello con o sin extirpación ganglionar.

La conducta quirúrgica radical y conservadora se viene discutiendo hace más de 50 años, sin lograr que los cirujanos se pongan de acuerdo. Existen argumentos favorables y en contra en ambas corrientes, sin llegar a un consenso unánime en el tratamiento del CT.

El doctor Tejada menciona que el estándar de atención para el CT bien diferenciado es la tiroidectomía total (TT) y el tratamiento adyuvante con yodo radioactivo en algunos casos, con lo que estamos plenamente de acuerdo, salvo algunos pacientes con un cáncer menor de 1 cm y sin factores de riesgo, en el que se podría realizar una hemitiroidectomía.

También se exponen argumentos basados en reportes de la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) y de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), que abogarían por una cirugía conservadora en tumores de hasta 4 cm. La escuela brasilera considera tiroidectomía total para cualquier caso de CT diagnosticado preoperatoriamente.

El sistema Bethesda es para los cirujanos una guía importantísima en el manejo quirúrgico del CT, en nuestra experiencia los pacientes clasificados como Bethesda II y III que son controlados periódicamente, la posibilidad de cáncer es menor del 5 %; en Bethesda IV la posibilidad de cáncer supera el 30 %, los pacientes son intervenidos con hemitiroidectomía más biopsia por congelación y, según el resultado, se procede o no a tiroidectomía total. De igual manera en casos de Bethesda V, en donde las posibilidades de cáncer superan el 80 %. En Bethesda VI se realiza una tiroidectomía total con exploración del grupo VI con o sin extirpación ganglionar.

El uso de pruebas moleculares para saber si las células cancerosas tienen cambios en ciertos genes, será guía e influirá en un futuro próximo para el manejo en la extensión del acto quirúrgico. Es importante mencionar, una vez concluida la información del cirujano de cabeza y cuello, que el paciente debe tener pleno conocimiento de las implicancias de un tratamiento conservador o radical, y que durante el acto quirúrgico los hallazgos intraoperatorios pueden hacer cambiar la actitud del cirujano hacia un procedimiento radical.

#### **Pregunta 14**

El doctor Javier Cruz-Colca, cirujano de Cabeza y cuello del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, responde la decimocuarta pregunta: ¿Cuándo está indicada la tiroidectomía total?

En general, los pacientes con CTD tienen un buen pronóstico, salvo algunas variantes y pacientes con factores de riesgo alto, el tratamiento quirúrgico está estandarizado por instituciones como la ATA, sin embargo, existen condiciones socioeconómicas particulares en cada país que exigen un enfoque personalizado en el tratamiento quirúrgico de cada paciente.

Se recomienda tiroidectomía total en los siguientes casos: en pacientes con CTD cuyo tamaño tumoral es 4 cm o más con extensión extratiroidea; tumor mayor de 1 cm a 4 cm con extensión extratiroidea; tumor mayor de 1 cm con presencia de multicentricidad, bilateralidad, extensión extratiroidea o compromiso ganglionar cervical o metástasis a distancia.

Se debe tener en cuenta que mientras más grande es el tumor primario de tiroides, la posibilidad de infiltración de la cápsula tumoral y de extensión al resto del parénquima es mayor, por mayor permeación vascular y linfática y por la posibilidad de extensión extratumoral y/o ganglionar.



Si se tiene en cuenta estas consideraciones, la tiroidectomía total en tumores mayores de 1 cm sería, desde mi punto de vista, lo más apropiado, además de la facilidad que conlleva tratamientos adicionales y seguimiento. La lobectomía sería suficiente para contados casos de pacientes con factores de riesgo bajo.

### **Pregunta 15**

El doctor Javier Cruz-Colca, cirujano de Cabeza y cuello, responde la decimoquinta pregunta: ¿Qué hacer frente a un diagnóstico retrospectivo inicial de CTD?

Frente a esta posibilidad ocurren dos variantes. La primera, que el diagnóstico de CT se haga en el intraoperatorio, por la biopsia por congelación, o el resultado de cáncer se obtenga diferido en el examen por parafina. La segunda, que el diagnóstico de cáncer se obtenga por la BAAF.

En ambos casos, frente a un carcinoma, tumor menor de 1 cm, en ausencia de factores de riesgo, no se requiere cirugía complementaria. En cambio, en un tumor mayor de 1 cm, con o sin factores de riesgo, se completa la tiroidectomía total.

Según el caso en particular y la consideración del tratamiento complementario con  $^{131}\text{I}$  o para mejorar el seguimiento del paciente, se puede optar por tiroidectomía complementaria en pacientes con tumor menor de 1 cm sin factores de riesgo.

### **Pregunta 16**

El doctor Giancarlo Risco-Cabrejos, cirujano de Cabeza y cuello del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga, Chiclayo, EsSalud, responde a la decimosexta pregunta: ¿Cuál es el tratamiento de las persistencias o recurrencias locorregionales?

La cirugía es el manejo estándar para el CTP recurrente. En todo NT mayor de 8 mm a nivel central y mayor de 10 mm en el compartimiento lateral, se debe realizar BAAF, y, de acuerdo con el resultado, exploración quirúrgica. Asimismo, se realiza BAAF cuando hay compromiso extraganglionar o recurrencia.

Se debe valorar el seguimiento activo para lesiones menores de 5 mm con riesgo alto de injuria vascular y del nervio laríngeo recurrente. En otros tratamientos, no está demostrada su efectividad y la posibilidad de morbilidad por injuria es alta.

### **Pregunta 17**

El doctor José Carlos Gutiérrez-Lazarte, cirujano de Cabeza y cuello del INEN, Minsa, y de la Clínica Delgado, responde la decimoséptima pregunta: ¿Cuándo completar la tiroidectomía?

Completar la tiroidectomía puede ser necesaria cuando el diagnóstico de malignidad se hace después de lobectomía por una biopsia indeterminada o no diagnóstica. Además, algunos pacientes con diagnóstico de cáncer pueden necesitar completar la tiroidectomía para eliminar una enfermedad multicéntrica y, con esto, favorecer un uso más eficiente del yodo radioactivo.

Sin embargo, el CT bien diferenciado intraglandular y el de riesgo bajo se pueden manejar con lobectomía y no siempre es necesario completar la tiroidectomía.

Los riesgos quirúrgicos de la tiroidectomía en dos tiempos (lobectomía más completamiento de la tiroidectomía) son similares a los de la tiroidectomía total. La ablación con yodo radioactivo del remanente tiroideo ha sido utilizada de manera alternativa a la cirugía para completar la tiroidectomía. Hay limitada información sobre los resultados a largo plazo de este procedimiento.

### **Pregunta 18**

El doctor Pavel Pino-Godoy, cirujano de Cabeza y cuello, jefe del servicio de Cirugía de cabeza y cuello del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, responde la decimoctava pregunta: ¿Cuándo está indicada la disección ganglionar de cuello profiláctica o terapéutica?

Las metástasis ganglionares en CTD son un factor pronóstico significativo para la recurrencia de la enfermedad. Se asocian a una disminución en la supervivencia libre de enfermedad, pero no afectan la supervivencia global a largo plazo.

En general, no se debe realizar disección ganglionar profiláctica en el CT. La discusión se centra en el manejo quirúrgico del compartimiento central grupo VI y la disección lateral del cuello grupos II, III, IV. Los reportes indican la presencia de metástasis en grupo VI en el momento inicial del diagnóstico con una variación entre el 15 % y el 80 %, que en algunos pacientes justificaría la disección profiláctica.

Lo importante es la valoración de los factores de riesgo, explorar este grupo en todos los casos de cáncer N0 y realizar disección profiláctica solo en tumores mayores de 4 cm con extensión extracapsular, en casos de ganglios confirmados preoperatoriamente o durante el intraoperatorio.

La incidencia de metástasis en el compartimiento lateral del cuello oscila del 25 % al 81 %, según los diferentes reportes. La indicación para realizar disección lateral de cuello en CTD, es en pacientes con ganglios positivos evaluados clínica y ecográficamente y confirmados por citología, incluso con dosaje para tiroglobulina.

### **Pregunta 19**

El doctor Pavel Pino-Godoy, cirujano de cabeza y cuello, responde la decimonovena pregunta: ¿Cuál es la conducta quirúrgica en un CTD con extensión extratiroidea?

Con el advenimiento de la ecografía de alta resolución y la BAAF, la incidencia de CTD con extensión extratiroidea ha disminuido significativamente a cifras que no superan el 15 %. Se presenta en pacientes por encima de los 50 años y evidentemente su presencia tiene importancia en recurrencias, morbilidad y en disminución del pronóstico de vida.

La invasión de las estructuras locales afecta con mayor frecuencia a los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente y la tráquea. La diseminación extratiroidea también puede afectar la laringe, el esófago y los vasos principales, aunque esta presentación es rara.

El tratamiento depende de la presentación de cada caso y no solo consiste en extirpación de la glándula tiroidea, sino también las estructuras involucradas. Lo importante es no producir más daño del que la enfermedad ya produjo ni mayor morbilidad, ni disminuir la calidad de vida de los pacientes. Es importante si la cirugía no es suficiente o mutilante y altera la función de órganos y sistemas, el uso de otros tratamientos, como  $^{131}\text{I}$  y radioterapia externa.

### **Pregunta 20**

El doctor José Somocurcio-Peralta, médico anatomopatólogo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, responde la vigésima pregunta: ¿Cuál es la importancia del procesamiento de la muestra y del informe anatomopatológico?

Se hace referencia a los esfuerzos de varios servicios en el Hospital Rebagliati para sistematizar la práctica de la BAAF y, posteriormente, complementar con la ecografía la técnica (BAAF con guía ecográfica). He sido testigo de excepción de este gran esfuerzo que ha servido, como relata el doctor Somocurcio, para que se entrenen muchos especialistas y se replique esta experiencia en todo el Perú. Con el desarrollo de esta técnica, se han seleccionado mejor los casos para cirugía y se ha disminuido significativamente la cirugía tiroidea innecesaria e incrementado el número de piezas operatorias por microcarcinomas.

A los diagnósticos patológicos originales predominantemente descriptivos de la patología tiroidea, se abrió paso al diagnóstico descriptivo sistematizado, según parámetros internacionales establecidos por la Organización Mundial de la Salud y con base en las recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos, que se siguen en la mayoría de los centros de diagnóstico patológico. Sin embargo, y con respeto a todas estas consideraciones, en nuestro servicio desarrollamos algunos parámetros particulares en el reporte patológico que consideramos como aporte al futuro manejo e interpretación del comportamiento clínico y respuesta a los tratamientos en el manejo del CT.

Cuando se identifica una lesión microscópica tumoral, el informe patológico debe resaltar sus características indicando lo siguiente: el diagnóstico del tipo histológico y sus variantes; el tamaño en centímetros o milímetros, según las características del tumor; ubicación; presencia o no de cápsula; extensión de la enfermedad; compromiso o no de la cápsula tumoral; extensión a los tejidos adyacentes a la glándula tiroidea; embolia vascular capilar linfática o vascular venosa; compromiso perineural.

La inmunohistoquímica puede ser útil para determinar el origen del CT en caso de originarse en células parafoliculares y, especialmente, en las metástasis que se presentan a nivel de otros tejidos. Entre los reactivos, el factor derivado de tiroidea 1 (TTF-1) es un marcador inmunohistoquímico que expresa un origen tiroideo o pulmonar, y la tiroglobulina es un marcador más específico, muy útil para el diagnóstico de origen tiroideo.

El desarrollo de las técnicas moleculares para la investigación médica en el campo de la patología se ha incrementado notablemente en los últimos años, lo cual genera una necesidad de

implementar los laboratorios al uso rutinario de determinadas pruebas moleculares destinadas a la investigación, como la secuenciación de nueva generación que permite determinar mutaciones en los genes *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC* y otros.

### Pregunta 21

La doctora Susana Rubina-De la Torre, cirujana de cabeza, cuello y maxilofacial, responde la vigesimoprimer pregunta: ¿Cuándo se considera irresecable un CT?

Existen grados de resección quirúrgica. R0, cuando el margen quirúrgico es negativo en la biopsia definitiva; R1, cuando el margen es positivo en la biopsia definitiva; R2, cuando se aprecia tumor residual durante el acto quirúrgico.

Un tumor es irresecable si no se puede extirpar mediante cirugía, como cuando los tumores de tiroides invaden la arteria carótida, la fascia prevertebral o los grandes vasos del mediastino, o es un CT medular con más de 2 000 UI de calcitonina o es un cáncer anaplásico. El cáncer es inoperable cuando no se puede tratar por medio de la cirugía. La radioterapia es recomendada por la ATA y la NCCN en el CTD con enfermedad irresecable no susceptible de terapia con <sup>131</sup>I.

### Pregunta 22

La doctora Liliana Torres-Samamé, endocrinóloga del Hospital Regional de Lambayeque, EsSalud responde la vigesimosegunda pregunta: ¿Cómo se clasifica el cáncer de tiroides según el riesgo de mortalidad?

El resultado de los pacientes tratados por CTD en forma oportuna y adecuada suele ser favorable, de buen pronóstico a largo plazo y con baja incidencia de recurrencia local, de metástasis ganglionares regionales y/o a distancia. Por lo general, los pacientes fallecen por otras causas diferentes al CT.

Los sistemas utilizados por varios centros de tratamiento del CT para medir la calidad de vida y predecir el riesgo de mortalidad son variados y, por lo común, usan combinaciones que incluyen indistintamente, para dar valores cuantitativo y cualitativo diferentes, la edad, el sexo, el tamaño del tumor primario, el tipo histológico, la extensión extratiroidea, la metástasis ganglionar y/o la metástasis a distancia. Así, se tiene la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer, AGES de la Clínica Mayo, AMES de la Clínica Lahey, EORTC de la Escuela Europea, entre otros. En su época, ninguno de los sistemas fue mejor que el otro.

### Pregunta 23

La doctora Liliana Torres-Samamé, endocrinóloga, responde la vigesimotercera pregunta: ¿Cómo se define el riesgo de recurrencia?

La recurrencia ocurre cuando el cáncer se detecta después del tratamiento y después de un período de tiempo que algunos consideran un año. La persistencia es cuando el cáncer continúa a pesar de los diferentes tratamientos. La evaluación del riesgo de recurrencia o de persistencia

del CTD es permanente en todas las etapas, desde el diagnóstico, pasa por el intraoperatorio, hasta el control inmediato y lejano, mediante la utilización de todos los medios clínicos, laboratoriales e imagenológicos, la técnica quirúrgica utilizada, los informes histopatológicos y, si son necesarios, los estudios genéticos.

#### **Pregunta 24**

La doctora Patricia Saavedra-Sobrados, especialista en Medicina Nuclear, asistente del departamento de Medicina Nuclear del INEN, responde la vigesimocuarta pregunta: ¿Qué pacientes deben ser ablacionados con radioyodo y con qué dosis?

La terapia con yodo radioactivo se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con CT bien diferenciado (CTP o CTF) desde la década de 1940. El tejido tiroideo tiene una capacidad única para absorber el yodo de la sangre, gracias a la expresión del simporte sodio-yodo (NIS). El yodo radioactivo causa la muerte aguda de las células tiroideas, por la emisión de partículas beta de corto recorrido (1 a 2 mm). El CT bien diferenciado es una de las neoplasias con mejor pronóstico de respuesta, cuando se da el tratamiento apropiado.

La ablación con yodo radioactivo es la destrucción del tejido tiroideo normal residual macroscópico (remanente) en el lecho tiroideo después de una tiroidectomía total o casi total en pacientes con CTD. La decisión del tratamiento ablativo con yodo radioactivo está basada en el juicio clínico del equipo multidisciplinario. La dosis recomendada que se administra es de 30 a 80 mCi de yodo radioactivo, por vía oral.

#### **Pregunta 25**

La doctora Patricia Saavedra-Sobrados, especialista en medicina nuclear, responde la vigesimoquinta pregunta: ¿Cuáles son los objetivos y la preparación del paciente en la terapia con <sup>131</sup>I: ablativo, adyuvante o terapéutico?

Una vez que se ha definido la terapia con yodo radioactivo, el paciente debe ser preparado, con la finalidad de optimizar la captación del yodo radioactivo por la célula del tiroides.

En la preparación, se recomienda lo siguiente: niveles de TSH superiores de 30 mUI/mL; dieta baja en yodo desde las dos semanas previas a la fecha programada de recibir la dosis de yodo radioactivo hasta tres días posteriores a la administración del mismo; evitar someter al paciente a exploraciones intravenosas o intratecal con contraste yodado (pielografía, TC con contraste, mielografía y algunas angiografías) al menos tres semanas antes; que no haya recibido tratamiento con amiodarona, al menos hasta seis meses antes. No está indicado realizar el rastreo diagnóstico con yodo radioactivo previo a la administración de dosis terapéutica de este de forma rutinaria.

## Pregunta 26

La doctora Patricia Saavedra-Sobrados, médico nuclear del INEN, responde la vigesimasexta pregunta: ¿Cuándo está indicada la TSH recombinante humana (TSHrh) y cuál es el procedimiento para su administración?

La forma habitual y fisiológica de conseguir TSH endógena mayor de 30 mUI/mL en pacientes tiroidectomizados que van a recibir terapia con yodo radioactivo es con la supresión de levotiroxina. Sin embargo, la TSHrh, también llamada TSH alfa, es una alternativa válida para evitar que el paciente quede en estado hipotiroideo.

La TSHrh es una glucoproteína heterodimérica producida por tecnología de ADN recombinante. El esquema de administración recomendado de TSHrh es de 0,9 mg, vía intramuscular, cada 24 horas, dos días previos a la terapia con yodo radioactivo. Se recomienda en los dos casos siguientes: ablación remanente tiroideo y manejo adyuvante del CDT con yodo radioactivo, condición médica o psiquiátrica que puede exacerbar en forma aguda el hipotiroidismo e incapacidad para conseguir una respuesta de TSH endógena con la supresión de levotiroxina; tratamiento de la metástasis con yodo radioactivo.

## Pregunta 27

El doctor Antonio Delgado-Huaco, especialista en medicina nuclear, jefe del Centro de Medicina Nuclear del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, responde la vigesimaséptima pregunta: ¿Cuándo debe realizarse el rastreo corporal total diagnóstico con  $^{131}\text{I}$ ?

Existen tres tipos de rastreos corporales totales (RCT). El RCT preterapia/postoperatorio, que es útil cuando la extensión del remanente tiroideo o la enfermedad residual no se puede determinar con precisión a partir del informe quirúrgico o la ecografía del cuello, y cuando los resultados pueden alterar la decisión de tratar o la actividad de RAI que se va a administrar. El RCT de seguimiento o control, a los 6 a 12 meses postterapia, que es útil en pacientes con riesgo alto o intermedio de enfermedad persistente y debe hacerse con  $^{123}\text{I}$  o baja actividad  $^{131}\text{I}$ . El RCT de vigilancia, que no es indicado en forma rutinaria.

## Pregunta 28

El doctor Antonio Delgado-Huaco, especialista en medicina nuclear, responde la vigesimoctava pregunta: ¿Cuándo está indicado el rastreo corporal total postablación?

El rastreo corporal postterapia se recomienda después de la ablación o tratamiento con radioyodo, para informar el estadio de la enfermedad y documentar la avidéz por radioyodo de cualquier enfermedad estructural. El rastreo se realiza entre los 3 y 7 días después de la ablación con yodo radioactivo o tratamiento adyuvante. Ha demostrado ser útil y se realiza rutinariamente.

### Pregunta 29

El doctor Carlos Zea-Núñez, endocrinólogo del Hospital Adolfo Guevara Velasco de EsSalud, Cusco, responde la vigesimanoventa pregunta: ¿Cuáles son los niveles óptimos de TSH en pacientes postoperados, según el riesgo de recurrencia?

La supresión de nivel de TSH ha sido una de las metas en el tratamiento posquirúrgico de los pacientes con CTD, con el objetivo de disminuir la recurrencia tumoral. No obstante, existe poca evidencia y controversias sobre su efectividad clínica. Además, esta práctica no está exenta de efectos secundarios relacionados con el estado de hipertiroidismo subclínico a la que se somete al paciente durante un largo período de tiempo. Razón por lo cual se propone que los objetivos de TSH sean de acuerdo a los grados de recurrencia, según la recomendación de la ATA 2015: paciente de riesgo bajo, TSH de 0,5 a 2 mU/L; paciente de riesgo intermedio, TSH de 0,1 a 0,5 mU/L; paciente de riesgo alto, TSH menor de 0,1 mU/L. El paciente con lobectomía se considera como de riesgo bajo.

### Pregunta 30

La doctora Susana Tara-Britto, endocrinóloga, jefa del departamento de Medicina del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, responde la trigésima pregunta: ¿Es importante el tiempo de duplicación de la tiroglobulina en el seguimiento del cáncer de tiroides?

La respuesta a esta interrogante es sí. La respuesta se basa en el metanálisis de Giovanella, en 2022, donde se encuentra una asociación positiva entre el tiempo de duplicación de la tiroglobulina (TDTg) y la recurrencia o la progresión de enfermedad en menos de un año, con un valor predictivo en la positividad de CTD al PET/TC. Concluye que el TDTg es importante en la respuesta predictiva en el tratamiento y la recurrencia de enfermedad en pacientes con CTD, así como la sobrevida incrementa la tasa de detección del PET/TC. Por lo tanto, se considera al tiempo de duplicación de tiroglobulina como un marcador tumoral eficiente y seguro.

### Pregunta 31

La doctora Erika Oporto-Yucra, endocrinóloga, jefa de la unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin de EsSalud, Arequipa, responde la trigésima primera pregunta: ¿Cómo debe hacerse la evaluación de la respuesta inicial al tratamiento según el riesgo de recurrencia?

Basa su respuesta en el estadiaje del CTD, según la clasificación de la UICC, AJCC y la estadificación recomendada por la ATA, la LATS y la ETA, que puede predecir mejor el riesgo de recurrencia y un mejor seguimiento.

En el caso de los pacientes con riesgo muy bajo o riesgo bajo se tendrá como principal objetivo reconfirmar la ausencia de enfermedad luego de haber recibido el tratamiento inicial. En los pacientes de riesgo intermedio y alto, el objetivo es detectar tempranamente la persistencia o recurrencia de enfermedad.

El tiempo para realizar la evaluación de la respuesta inicial en pacientes con riesgo alto sería idealmente desde los seis meses. Sin embargo, en los pacientes con riesgo bajo la tendencia actual es diferir esta evaluación, que, incluso, podría ser dentro de los dos primeros años luego del tratamiento.

El Consenso Intersocietario sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes con CTD define el estado de la enfermedad luego del tratamiento inicial en tres grupos: 1) remisión de la enfermedad, paciente sin evidencia clínica de enfermedad, US negativo y en laboratorio. tiroglobulina indetectable bajo terapia hormonal y luego del estímulo (TSH elevada) en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg); 2) persistencia estructural, enfermedad persistente demostrable clínicamente, o por estudios por imágenes y asociados con niveles estimulados o bajo terapia de Tg mayor de 1 ng/mL con AcTg negativos; 3) persistencia bioquímica, niveles de Tg mayor de 1 ng/mL bajo terapia o luego de estimulada con ausencia de correlación estructural.

### Pregunta 32

La doctora Gabriela Escudero-Torres, endocrinóloga, asistente del departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital de Policía, responde la trigésima segunda pregunta: ¿Cómo debe hacerse el seguimiento a largo plazo en relación a la respuesta inicial?

El objetivo de la cirugía es eliminar la enfermedad neoplásica con la menor morbilidad asociada a la cirugía, para reducir el riesgo de persistencia y/o recurrencia. El control periódico debe ser clínico, imagenológico y laboratorial.

Clínicamente, la búsqueda de recurrencia en los lechos operatorios, según la técnica usada, y la búsqueda de compromiso ganglionar.

En el control por imágenes, la ecografía juega un rol fundamental por su sensibilidad en la búsqueda de lesiones de hasta 3 mm, según el caso, en pacientes de riesgo alto de recurrencia. Puede realizarse estudios de imágenes como TC, RM o TEP, con el uso del radiofármaco 18-fluorodeoxiglucosa (PET/CT-18FDG).

El control por laboratorio se realiza fundamentalmente con la medición de Tg-L4 y AcTg. Los controles deben hacerse inicialmente cada seis meses, que puede variar de acuerdo al riesgo de recurrencia.

### Pregunta 33

El doctor Pedro Tapia-Puente Arnao, médico radiólogo, Clínica San Borja, responde la trigésima tercera pregunta: ¿Qué imágenes están indicadas en la enfermedad estructural?

Se refiere a tres modalidades radiológicas: US, TC y RM. Para los nódulos pequeños, T1 y T2, está indicado el US; para las lesiones más grandes, T3 y T4, la TC y la RM.



El rol principal de estos exámenes es evaluar la extensión extratiroidea prequirúrgica en la enfermedad invasiva, para planificar la cirugía, evaluación del cuello posterior al tratamiento desde la base del cráneo hasta el mediastino. Radiológicamente la invasión del nervio laríngeo recurrente se traduce por la pérdida del tejido adiposo del surco traqueoesofágico y la irreseabilidad por tumor que rodea más de 270 ° la arteria carótida o los vasos mediastinales. La evaluación de las metástasis ganglionares se hace fundamentalmente por el US.

### **Pregunta 34**

La doctora Patricia Saavedra-Sobrados, médico nuclear del INEN y el doctor Danfer Huapaya García, del Hospital Nacional Almenara Irigoyen, responden a la trigésima cuarta pregunta: ¿Cuál es el tratamiento del paciente con enfermedad metastásica pulmonar?

Consignan que las metástasis a distancia en el cáncer de tiroides bien diferenciado se puede encontrar en el 4 % al 21 % de casos, y que las pulmonares y las óseas son las más frecuentes.

Cuando se detectan metástasis captadoras debe evaluarse si son macronodulares o micronodulares, la avidéz por el yodo radioactivo y, si corresponde, la respuesta a la terapia previa con yodo radioactivo y la estabilidad de las lesiones metastásicas.

La dosis de yodo radioactivo depende del patrón nodular.

En el patrón nodular microscópico, método empírico, de 120 a 150 mCi, en adultos.

En el patrón nodular macroscópico, método empírico, de 150 a 200 mCi, en adultos.

La periodicidad de administración puede ser cada 6 a 12 meses, por 1 a 2 años, de acuerdo a la evolución clínica.

También consignan la importancia del uso de la TSHrh y sus posibles complicaciones.

### **Pregunta 35**

El doctor Leónidas Céspedes-Paullo, médico especialista en Medicina nuclear del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, responde la trigésima quinta pregunta: ¿En qué casos está indicado el uso de la PET/TC-18FDG?

El PET/TC no se usa de manera rutinaria en la estadificación preoperatoria o en el seguimiento postoperatorio de pacientes con CTD, debido a que únicamente del 5 % al 10 % de los pacientes con CTD se presentan de forma inicial con metástasis a distancia, salvo en adolescentes en que el porcentaje alcanza hasta un 30 % con componente pulmonar metastásico.

Las indicaciones se resumen en las siguientes: Tg elevada con RCT <sup>131</sup>I negativo, la indicación más conocida; incremento rápido del nivel de Tg basal o estimulada; incremento de los AcTg dos o más veces el límite superior normal; estadificación, reestadificación, control y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con mayor riesgo de metástasis por el componente histológico; carcinoma de células de Hürthle; subtipos histológicos agresivos.

### Pregunta 36

El doctor Volker Chicata-Sutmöller, oncólogo radioterápico, jefe del departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí de Arequipa, responde la trigésima sexta pregunta: ¿Cuándo está indicada la radioterapia externa en el CT?

En el CTD, el tratamiento de elección es la cirugía, seguida de terapia con <sup>131</sup>I, en algunos casos, y la supresión hormonal.

La radioterapia externa se indicaría en situaciones de riesgo alto de recurrencia local, en casos de enfermedad residual no resecable.

En casos con enfermedad macroscópica extensa después de la cirugía, el control con <sup>131</sup>I es difícil, por lo que la radioterapia externa es una excelente opción terapéutica, otra indicación sería en los tumores que no captan yodo y presentan tiroglobulina de 1 ng/mL o más, y en casos de recurrencia local o a distancia.

En el tratamiento del CTM poscirugía con radioterapia no está claro el beneficio, se deben medir los niveles de calcitonina y antígeno carcinoembrionario en el postoperatorio para evaluar la presencia de tumor residual. La ATA la recomienda en casos de margen quirúrgico positivo, afectación ganglionar importante, presencia de T4 o tumor irreseccable.

En caso de recidiva o metástasis, se puede considerar las dos opciones, cirugía y/o radioterapia local.

En general, el cáncer anaplásico es raramente resecable en el momento del diagnóstico, por lo tanto, se administrará radioterapia con fines paliativos para controlar el cáncer localmente y aliviar los síntomas.

Para potenciar el efecto inmune de la radioterapia, se han probado diversas combinaciones farmacológicas, entre ellas las siguientes: citocinas; inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) + radioterapia; inhibición de puntos de control inmunológicos, como TIM-3 o TIGIT, para aumentar la eficacia de la radioinmunoterapia con PD-1.

Adicionalmente, el doctor Chicata se refiere al término abscopal, que proviene del latín y significa “fuera del foco”, hace referencia a los efectos terapéuticos de la radiación en lesiones tumorales no irradiadas. Este efecto se basa en la activación del sistema inmune por parte de la radiación, lo cual dirige a los linfocitos T hacia el tumor radiado y las metástasis distantes, incluso si no han sido irradiadas.

### Pregunta 37

El doctor Danfer Huapaya-García, especialista en Medicina Nuclear del Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud, y la doctora Patricia Saavedra-Sobrados, especialista en Medicina Nuclear del INEN, Minsa, responden a la trigésima séptima pregunta: ¿Cuándo se determina que un paciente es refractario a radioyodo?

El patrón molecular del CTD (45 %-59 % de los casos) a menudo se caracteriza por mutaciones que se asocian con un cierto grado de agresividad tumoral y que durante el proceso de desdiferenciación adquieren mutaciones posteriores, que con frecuencia albergan múltiples alteraciones genéticas.

La refractariedad al yodo radioactivo se desarrolla con mayor frecuencia en el contexto de la pérdida de las características de diferenciación tiroidea. Las mutaciones se correlacionan directamente con la desdiferenciación, la recurrencia y la metástasis.

El yodo radioactivo es la piedra angular en el tratamiento de rutina en pacientes con CTD de riesgo alto, los pacientes tienen una sobrevida de cerca del 97,7 % a 5 años con el tratamiento adecuado. Sin embargo, la recurrencia regional ocurre hasta en un 20 % y las metástasis en aproximadamente el 5 % al 10 % a los 10 años; de estos, el 50 % al 70 % son refractarios al tratamiento con yodo radioactivo.

El CT mal diferenciado es con frecuencia yodo radioactivo-R y alberga un riesgo alto de enfermedad recurrente o metastásica y muerte. Las personas con CT metastásico yodo radioactivo-R tienen los peores resultados, con una sobrevida a 3 años menor del 50 % y con una tasa de supervivencia a 10 años del 10 %. En la reunión de Martinica 2018, la ATA, EANM, SNMMI y ETA elaboraron nueve principios de consenso multidisciplinario enfocados al manejo de los pacientes con esta patología, se resume los que sugieren refractariedad: ausencia de captación en el diagnóstico inicial de recurrencia loco regional o metástasis a distancia, ausencia de captación de yodo radioactivo presente en una exploración realizada varios días después de la yodo terapia, la captación de yodo radioactivo solo está presente en algunos pero no en otros focos tumorales, la metástasis progresa a pesar de la captación de yodo radioactivo, la metástasis de CDT progresa a pesar de una actividad acumulada de yodo radioactivo mayor de 22,2 GBq (600 mCi).

### Pregunta 38

La doctora Mivael Olivera- Hurtado-de Mendoza, oncológa clínica del INEN, Minsa, responde la trigésima octava pregunta: ¿Cuándo debe ser considerado el uso de inhibidores de tirosinasa (ITK)?

El CTD tiene buen pronóstico con cirugía, ablación de tejido remanente con <sup>131</sup>I y supresión de la hormona tiroidea, pero algunos tumores desarrollan resistencia y es necesario, por lo tanto, tratarlos con ITK.

El CTP presenta mutaciones como *BRAF* (50-70 %), *RET* (30 %) y *RAS* (10 %) asociados con peor pronóstico, incremento de recurrencia y refractariedad al yodo radioactivo (R-<sup>131</sup>I). El pronóstico de enfermedad R-<sup>131</sup>I es pobre, se observa en un tercio de los pacientes con recurrencia o metástasis. Es importante identificarlos precozmente para una intervención temprana con el objetivo de mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

La estrategia de tratamiento del CT y R-<sup>131</sup>I con ITK es el bloqueo de las propiedades proliferativas y angiogénicas de los tumores con progresión rápida no tratables o con fracaso a terapias locales, enfermedad sintomática y tumores en ubicación amenazante. Existen dos ITK, sorafenib y lenvatinib. En algunos casos de pacientes que desarrollan resistencia a estos dos inhibidores con progresión de la enfermedad, se usa el babozantinib.

### **Pregunta 39**

El doctor Manuel Frías-Rojas, internista del Hospital Edgardo Rebaglati Martins, responde la trigésima novena pregunta: ¿Qué importancia tiene el cáncer de tiroides papilar o folicular no medular familiar?

La importancia radica en conocer las principales manifestaciones de estas neoplasias, por lo general microcarcinomas papilares, de comportamiento agresivo, presentación mayor en mujeres, edad más temprana, con mayor compromiso ganglionar y asociado a algunos subtipos de tiroiditis de Hashimoto linfocitaria. En pacientes estudiados con tiroiditis linfocitaria, el proceso inflamatorio está unido a una mayor frecuencia de microcarcinomas. Se considera que la tiroiditis predispone al CTDNM y no es una simple reacción del tumor. En consecuencia, el tratamiento debe ser más agresivo, una tiroidectomía total con disección ganglionar selectiva.







FONDO  
EDITORIAL  
COMUNICACIONAL

ISBN: 978-612-49441-2-3



9 786124 944123