

L.ES.NPM11:2014.0825

**pas** Cáncer diferenciado de tiroides

Patrocinado por



Science For A Better Life



*De la práctica  
centrada en  
la enfermedad  
a la atención  
centrada en  
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

# Cáncer diferenciado de tiroides

Solicitada acreditación  
a la Comisión de Formación  
Continuada de las  
Profesiones Sanitarias  
N.º Exp.: 07-AFOC-06005.4/2014





*De la práctica  
centrada en  
la enfermedad  
a la atención  
centrada en  
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

# Cáncer diferenciado de tiroides

---

## Coordinador General:

**Dr. Jesús Lozano Olivares**

*Director de la Fundación para  
la Formación del Consejo General  
de Colegios Oficiales de Médicos*

## Coordinador Científico:

**Dr. Jaume Capdevila Castellón**

*Unidad de Tumor Gastrointestinal  
y Endocrino. Hospital Universitario Vall  
d'Hebron, Barcelona*

## Autores:

**Dr. Javier Aller Pardo**

*Unidad de Endocrinología Oncológica.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
Majadahonda, Madrid*

**Dr. Jaume Capdevila Castellón**

*Unidad de Tumor Gastrointestinal y Endocrino.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona*

**Dr. Ricard Mesía Nin**

*Institut Català d'Oncologia - L'Hospitalet*

**Dr. José Muñoz Márquez**

*Especialista en Medicina de Familia  
CAP de La Seu d'Urgell, Lleida.  
Grupo de Trabajo de Tiroides de la SEMG*

**Dr. Juan Antonio Vallejo Casas**

*Director Unidad de Gestión Clínica Medicina Nuclear.  
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*



Cedaceros, 10  
28014 Madrid  
Tel.: 91 426 06 41. Fax: 91 426 06 40  
[www.fomc.org](http://www.fomc.org)



Alberto Alcocer, 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73  
[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-280-6  
Depósito Legal: M-31859-2014

# Sumario

<b>Prólogo</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b> <i>Dr. Jaume Capdevila Castellón</i>	<b>7</b>
<b>1. Concepto, epidemiología y bases moleculares</b> <i>Dr. Jaume Capdevila Castellón</i>	<b>9</b>
<b>2. Actitud ante un nódulo tiroideo</b> <i>Dr. Javier Aller Pardo, Dra. Mariana Campderá Michelena</i>	<b>15</b>
<b>3. Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides</b> <i>Dr. Juan Antonio Vallejo Casas, Dra. Luisa M.ª Mena Bares, Dra. M.ª Ángeles Gálvez Moreno, Dr. Juan Alfonso Castilla Cabezas</i>	<b>27</b>
<b>4. Tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica sensible a radioyodo</b> <i>Dr. Juan Antonio Vallejo Casas, Dra. Luisa M.ª Mena Bares, Dr. Francisco Roberto Maza Muret, Dra. Elvira Carmona Asenjo, Dra. Estefanía Moreno Ortega</i>	<b>43</b>
<b>5. Tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica resistente a radioyodo</b> <i>Dr. Ricard Mesía Nin, Dr. Miren Taberna Sanz, Dra. Silvia Vázquez Fernández</i>	<b>51</b>
<b>6. Coordinación y derivación entre niveles asistenciales: Atención Primaria y Atención Especializada</b> <i>Dr. José Muñoz Márquez</i>	<b>57</b>
<b>Test de evaluación para acreditación</b>	<b>63</b>



## Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2014, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) continúan la colaboración, encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **pautas de actuación y seguimiento (pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **pas**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.

Por último, y como elemento diferencial de esta serie, se introducen elementos clínico-deontológicos que permitirán al profesional médico tener como constante asistencial los criterios éticos que deben estar presentes siempre en su práctica diaria.

Tanto para el CGCOM como para el MSSSI supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

**D. Juan José Rodríguez Sendín**

*Presidente FFOMC*

**D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Mercedes Vinuesa Sebastián**

*Directora General de Salud Pública,  
Calidad e Innovación (MSSSI)*

## Introducción

Los carcinomas papilares y foliculares de tiroides se encuentran entre los tumores más curables hoy en día. El manejo multidisciplinar es esencial para conseguir unas elevadas tasas de curación, que sobrepasan el 90% a 10 años. Sin embargo, en algunos pacientes el riesgo de recidiva o incluso muerte por la enfermedad es elevado, por lo que resulta esencial identificarlos y organizar estrategias de tratamiento y seguimiento que mejoren los resultados finales. A pesar de las reducidas tasas de mortalidad, las recurrencias locales suceden hasta en el 20% de los pacientes, y a distancia hasta en el 10% a los 10 años. Las opciones de tratamiento a la recidiva incluyen el rescate quirúrgico, el radioyodo y las ablaciones locoregionales, pero el 50% de estos casos no serán curables, y las opciones de tratamiento sistémico han sido escasas hasta la actualidad. El mejor conocimiento de las alteraciones moleculares relacionadas con el proceso de carcinogénesis del cáncer diferenciado de tiroides ha permitido desarrollar nuevas terapias y estrategias de tratamiento para conseguir cambiar la historia natural de la enfermedad refractaria al radioyodo, que es la que realmente compromete la vida de los pacientes.

El cáncer de tiroides representa uno de los mejores ejemplos de manejo multidisciplinar en oncología, involucrando un mínimo de siete especialidades desde el diagnóstico inicial al tratamiento definitivo. La complejidad en el manejo de este cáncer se ha incrementado en paralelo al mejor conocimiento de la propia enfermedad, y obliga a una estrategia de diagnóstico y tratamiento óptima para conseguir el mayor porcentaje de curaciones. Así mismo, la dificultad en el manejo del tumor se incrementa con la escasa incidencia de la enfermedad.

Por lo tanto, el cáncer de tiroides se considera una enfermedad oncológica de elevada complejidad, que involucra una cirugía de alta especialización y un manejo por equipos o unidades multidisciplinarias de elevada casuística y contrastada experiencia, que garantice unos resultados óptimos del tratamiento. Por este motivo, resulta de primordial importancia la creación de pautas de actuación y seguimiento (PAS) del cáncer tiroideo que eviten en todo lo posible la mala praxis y ofrezcan las mejores opciones de curación a los pacientes.

**Dr. Jaume Capdevila Castellón**

*Unidad de Tumor Gastrointestinal y Endocrino.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona*





# Concepto, epidemiología y bases moleculares

**Dr. Jaume Capdevila Castellón**

*Unidad de Tumor Gastrointestinal y Endocrino.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

## Concepto y epidemiología

El cáncer de tiroides es la neoplasia más frecuente del sistema endocrino, representando la causa de muerte por tumor endocrino más importante a nivel mundial y siendo la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres. Su incidencia está aumentando a nivel global, principalmente a expensas de estadios más iniciales por el incremento en la sensibilidad de las técnicas diagnósticas. Asimismo, en determinadas regiones del planeta se ha comunicado un aumento también de los estadios más avanzados, aunque en menor proporción que los tumores más pequeños. Se estima que la incidencia actual de cáncer de tiroides oscila entre 8-15 casos nuevos cada 100.000 habitantes y año, superando por poco el límite que considera a un tumor como poco frecuente, y representa el 1% de los tumores sólidos del organismo. Sin embargo, a pesar del incremento en la incidencia del cáncer de tiroides y la detección de la enfermedad en estadios más precoces, el cáncer de tiroides es una de las pocas neoplasias que no ha experimentado un descenso de la mortalidad en la última década<sup>(1)</sup>.

En España se calcula que la incidencia anual es de 4-6 casos cada 100.000 mujeres y 2-3 casos cada 100.000 varones, oscilando entre zonas geográficas y presentando una mayor incidencia del subtipo folicular en las zonas deficitarias de yodo. Existen varios factores de riesgo bien definidos que aumentan la probabilidad de padecer cáncer de tiroides, como son el sexo y la edad, la exposición previa a radiaciones ionizantes, los factores genéticos y la dieta deficitaria en yodo.

La mayoría de los cánceres de tiroides se incluyen en el concepto histopatológico de cáncer de tiroides diferenciado, que engloba las histologías de cáncer papilar, folicular, con todos sus subtipos, y carcinoma pobremente diferenciado, representando más del 90% de todos los cánceres de tiroides. La edad media de diagnóstico del cáncer diferenciado de tiroides oscila entre los 45-50 años, siendo entre dos y cuatro veces más frecuente en mujeres que en varones. Por lo general, el cáncer

diferenciado de tiroides tiene un excelente pronóstico, consiguiendo la curación en la mayoría de los pacientes con un manejo multidisciplinar de la enfermedad que incluye cirugía, tratamiento hormonal y tratamiento con yodo radioactivo. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes refractarios a la cirugía y al tratamiento con radioyodo desciende significativamente, con unas medianas no superiores a 3 años. Esta situación de refractariedad al yodo radioactivo ha representado durante muchos años un auténtico reto terapéutico, donde las aproximaciones terapéuticas habituales con citotóxicos y radioterapia han demostrado una eficacia muy limitada, elevada toxicidad y sin ningún impacto en la supervivencia de los pacientes. El mejor conocimiento de las bases moleculares del proceso de patogénesis del cáncer tiroideo ha permitido comprender cuáles son los eventos genéticos responsables del desarrollo del cáncer de tiroides y testar nuevas terapias dirigidas contra estas aberraciones moleculares que han cambiado completamente el panorama de la enfermedad refractaria al radioyodo.

## Bases moleculares

En los últimos años se han ido definiendo los múltiples eventos genéticos necesarios para la patogénesis del cáncer diferenciado de tiroides. Además, se han correlacionado los eventos moleculares con los subtipos histológicos de la enfermedad que confieren un comportamiento clínico diferente. En el cáncer papilar de tiroides, dos alteraciones que afectan la misma vía molecular son las responsables de la generación de este tipo de cáncer: la alteración de la regulación genética de la expresión del gen RET (*rearranged during transfection*) y la activación anormal de la vía de señalización intracelular RAS/RAF/MAPK<sup>(2)</sup>.

La reordenación cromosómica aberrante del protooncogén RET con los dominios tirosina quinasa de otros genes localizados en el mismo o en otros cromosomas tiene como resultado el gen de fusión RET/PTC, que juega un papel clave en la carcinogénesis de hasta el 30% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Su importancia es aún mayor cuando el cáncer aparece en la infancia y en pacientes con exposición previa a radiaciones ionizantes (que puede llegar a estar presente hasta en el 50-80% de los casos). El protooncogén RET es activado por la fusión de su dominio tirosina quinasa con la secuencia terminal 5' de uno de los distintos genes heterólogos por medio de reorganizaciones cromosómicas que generan una serie de oncogenes quiméricos conocidos genéricamente como RET/PTCs. Los resultados de estas reorganizaciones cromosómicas son unas proteínas RET aberrantes con una activación constitutiva independiente de ligandos, que activan múltiples vías de señalización intracelular que llevan a la proliferación y expansión clonal y a una

final transformación neoplásica de las células foliculares tiroideas<sup>(3)</sup>. Se han descrito otros reordenamientos que afectan al gen NTRK1 hasta en un 25% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Estos reordenamientos producen genes quiméricos compuestos por el dominio tirosina quinasa de NTRK1 fusionado con las secuencias 5' de diferentes genes (TPM3, MET, TRK-T2), y se han visto asociados a cánceres papilares de tiroides con exposición a radiaciones ionizantes.

Las aberraciones moleculares observadas en el carcinoma folicular de tiroides son significativamente diferentes de las descritas en carcinoma papilar, incluyendo mutaciones en RAS hasta en el 45% de los pacientes y reordenamientos que involucran los genes de los factores de transcripción PAX8 (*transcription factor gene of the paired-box 8*) y PPAR  $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* ), resultando en un reordenamiento PAX8/PPAR $\gamma$  observado en hasta el 35% de los cánceres foliculares de tiroides<sup>(2)</sup>.

Las alteraciones genéticas en la vía de señalización de RAS/RAF/MAPK constituyen las anomalías más frecuentes en cáncer diferenciado de tiroides. BRAF es una quinasa serina-treonina que es clave en la regulación intracelular de esta vía. Las mutaciones activantes se han observado en el codón V600E del gen BRAF en hasta el 70% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Del mismo modo, los pacientes con mutaciones en BRAF tienen más probabilidades de desarrollar resistencia al yodo radioactivo como consecuencia de alteraciones en los patrones normales de movilización y metabolismo del yodo en la célula folicular tiroidea. Las mutaciones en BRAF V600E se asocian con una pérdida de expresión del cotransportador unidireccional de yodo y sodio (*sodium-iodide symporter*, NIS), y en consecuencia una menor absorción de yodo radioactivo por las lesiones metastásicas. Las mutaciones puntuales en el gen que codifica el protooncogén RAS se producen en menor medida (15%) en cáncer papilar de tiroides, pero su frecuencia aumenta en carcinoma folicular y pobremente diferenciado, llegando hasta el 40% de los casos. Las mutaciones en cualquier gen que codifica para RAS (HRAS, NRAS y KRAS) implican la activación anormal de las MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) y la vía paralela de PI3K-Akt-mTOR<sup>(4)</sup>.

Las mutaciones en BRAF, RAS y los reordenamientos en RET están implicados en más del 70% de los cánceres papilares de tiroides. Sin embargo, estos eventos son en la mayoría de casos mutuamente excluyentes, por lo que todos ellos son capaces de promover el cáncer papilar de tiroides de forma independiente. La activación y desregulación de la cascada de señalización intracelular de PI3K-Akt-mTOR a través de la pérdida de expresión de PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), así como las mutaciones en PI3K (*fosfatidil-inositol-tri-fosfato*) se han implicado en el desarrollo del cáncer diferenciado de tiroides. También se han descrito alteraciones

en el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (c-MET), que coopera con el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) para promover la angiogénesis, la motilidad y la supervivencia celular. La amplificación de c-MET se observa hasta en el 80% de los cánceres papilares de tiroides y se ha observado en modelos animales que su silenciamiento produce regresiones tumorales y evita la aparición de metástasis<sup>(2)</sup>.

La angiogénesis es el otro pilar fundamental en el proceso de carcinogénesis de los tumores de tiroides y una potencial área de diseño de terapias dirigidas. Los receptores conocidos del VEGF (VEGFR1-3), del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- $\alpha$  y - $\beta$ ) se han visto asociados a un mayor riesgo de metástasis a distancia, mayor recurrencia de la enfermedad, una supervivencia menor y un aumento de la presencia de mutaciones de BRAF. Ya en modelos in vitro y animales la inhibición de VEGF ha producido bloqueo del crecimiento del cáncer diferenciado de tiroides, y esto se ha trasladado a la evidencia clínica en pacientes.

**Figura 1. Alteraciones moleculares presentes en los diferentes tipos histológicos de cáncer de tiroides**

Differentiated	Papillary (80%)	RAF	45%
		RAS	15%
		RET/PTC	20%
		c-MET	80%
	Follicular (11%)	RAS	45%
		PAX8/PPAR $\gamma$	35%
		P13K/Akt	30%
	Hürthle	RET sporadic	50%
		RET hereditary	98%
	Medullary (4-10%)	RAF	40%
		RAS	30%
	Anaplastic (2-5%)	p53	80%
		$\beta$ -catenin	65%
		EGFR	40%

## Bibliografía

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
2. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:292-306.
3. Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:499-507.
4. Santarpia L, Myers JN, Sherman SI, Trimarchi F, Clayman GL, El-Naggar AK. Genetic alterations in the RAS/RAF/mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2010; 116:2.974-83.



# Actitud ante un nódulo tiroideo

**Dr. Javier Aller Pardo**  
**Dra. Mariana Campderá Michelena**

*Unidad de Endocrinología Oncológica.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid*

## Introducción

La forma de presentación más frecuente del cáncer diferenciado de tiroides es en forma de nódulo tiroideo. La presencia de un nódulo tiroideo es un hallazgo muy frecuente en la práctica clínica; en los estudios realizados, su prevalencia depende de la técnica empleada para su detección: aproximadamente entre un 3 y un 7% cuando la evaluación se hace por palpación cervical y hasta un 20-75% si se realiza ecografía cervical o en estudios realizados en autopsias. Es frecuente el hallazgo de nódulos tiroideos adicionales en la ecografía realizada a pacientes con un único nódulo palpable. Los nódulos tiroideos son más frecuentes en mujeres, fumadores, a edades avanzadas, en pacientes con antecedentes personales de irradiación cervical, con antecedentes familiares de patología nodular tiroidea y en regiones con una insuficiente ingesta de yodo. La evaluación de un nódulo tiroideo tiene como objetivo identificar su carácter potencialmente maligno para proceder a su correcto tratamiento, sin embargo, únicamente de un 3 a un 5% de los nódulos tiroideos detectados clínicamente corresponden a neoplasias malignas. Es necesario conocer las herramientas disponibles en la evaluación de un nódulo tiroideo para conseguir un manejo eficiente de los recursos (especialmente importante en una situación clínica tan prevalente), evitando la realización de pruebas innecesarias y limitando la ansiedad de los pacientes.

La anamnesis y exploración física, los datos de laboratorio, las pruebas de imagen, particularmente la ecografía tiroidea, y el estudio citológico constituyen los principales pilares en el diagnóstico del cáncer de tiroides (CT). Otros procedimientos, como el análisis de marcadores moleculares, se encuentran actualmente en fase de evaluación. A continuación los revisamos detalladamente:

## Anamnesis y exploración física

En la evaluación del nódulo tiroideo es importante recoger, además de los citados factores de riesgo de patología nodular benigna, algunos antecedentes persona-



les que se asocian a un mayor riesgo de malignidad. Entre ellos se encuentran: 1) una historia previa de exposición a radiación en la infancia y adolescencia, bien con finalidad terapéutica (tratamiento de linfomas, por ejemplo, o acondicionamiento pretrasplante de médula ósea) o como resultado de catástrofes nucleares, 2) historia familiar de CT<sup>(1)</sup>, 3) historia familiar o personal de síndromes asociados a CT (síndrome de Cowden, síndrome de Carney, síndrome de Gardner, neoplasia endocrina múltiple tipo 2...). Asimismo es necesario conocer datos sobre la velocidad de crecimiento del nódulo: la mayoría de los nódulos benignos no crecen o lo hacen de forma lenta e imperceptible; un crecimiento lento y sostenido sugiere la posibilidad de malignidad, mientras que un crecimiento súbito, doloroso y autolimitado suele ser consecuencia de una hemorragia intranodular y no se asocia a malignidad<sup>(2, 4)</sup>.

Tras la anamnesis, el siguiente paso en la evaluación de un nódulo tiroideo es la exploración cervical completa. Son hallazgos que sugieren malignidad de un nódulo: un tamaño superior a 4 cm, una consistencia pétreo, la fijación a tejidos adyacentes, el hallazgo de adenopatías cervicales palpables y la presencia de disfonía (sugestiva de afectación del nervio recurrente). La mayoría de estas características son muy específicas y deben ser motivo de derivación preferente a un servicio de endocrinología, pero tienen muy baja sensibilidad, por lo que su ausencia no es garantía de benignidad<sup>(2, 4)</sup>.

## Pruebas de laboratorio

### DETERMINACIÓN DE TSH (HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES)

La presencia de un CT habitualmente no conlleva ninguna alteración en las pruebas de función tiroidea. Aunque existe una asociación entre el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo y niveles de TSH más elevados, incluso para valores de TSH dentro de la normalidad no disponemos de un punto de corte con suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico<sup>(5)</sup>. Sin embargo, el riesgo de malignidad es prácticamente nulo en nódulos tiroideos autónomos o hiperfuncionantes, propiedad que habitualmente se manifiesta bioquímicamente por un nivel bajo de TSH con o sin incremento concomitante de T3 y T4 libres. En consecuencia, un nivel de TSH en el límite alto de la normalidad deberá incrementar ligeramente la sospecha de malignidad, mientras que una TSH baja hará sospechar la presencia de un nódulo hiperfuncionante y por tanto benigno, si bien será necesaria la realización de una gammagrafía para la confirmación. La determinación de T3 y T4 libres es innecesaria en presencia de valores normales de TSH.

## DETERMINACIÓN DE TIROGLOBULINA

La tiroglobulina es una proteína sintetizada exclusivamente por las células del epitelio folicular del tiroides que actúa como sustrato para la síntesis de las hormonas tiroideas. Los niveles circulantes de tiroglobulina se correlacionan con la presencia de restos tiroideos, por lo que es un parámetro de gran utilidad en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tras la tiroidectomía. Antes de la cirugía, se pueden encontrar elevados en patología tanto benigna como maligna de la glándula. Además, los tumores indiferenciados o los que no derivan del epitelio folicular (carcinoma medular de tiroides) no sintetizan tiroglobulina. En consecuencia, la determinación de tiroglobulina en plasma no tiene ninguna utilidad para el diagnóstico del CT y no debe solicitarse en la evaluación inicial de un nódulo tiroideo.

## DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS

Varios estudios han evaluado la asociación entre autoinmunidad antitiroidea y CT. Aunque no todos están de acuerdo, un metaanálisis de 10 trabajos demostró una incidencia de CT 2,77 veces mayor en sujetos con evidencia de tiroiditis de Hashimoto (definida por la presencia de anticuerpos antitiroideos) con respecto a la población normal. Esta asociación puede ser casual y deberse únicamente a un sesgo de detección en pacientes a los que se somete a mayor número de pruebas diagnósticas. Las sociedades científicas no recomiendan la determinación rutinaria de anticuerpos antitiroideos en pacientes con nódulos tiroideos y TSH normal.

## DETERMINACIÓN DE CALCITONINA

La calcitonina es sintetizada por las células C parafoliculares tiroideas, que dan origen al carcinoma medular de tiroides (CMT). Su utilidad como marcador tumoral en el seguimiento de este tumor está ampliamente demostrada. Sin embargo, la conveniencia de determinar rutinariamente los niveles plasmáticos de calcitonina en sujetos con patología nodular tiroidea con el fin de diagnosticar CMT es objeto de debate desde hace décadas. Por una parte, la determinación de calcitonina sérica ofrece mayor sensibilidad para el diagnóstico de CMT que el estudio citológico estándar y permite identificar CMT en nódulos menores de 1 cm, que en razón de su tamaño no se someterían a estudio citológico<sup>(6)</sup>. Por otra parte, la prevalencia del CMT en la población portadora de nódulos es de solo un 0,4%, y no se ha demostrado que la determinación rutinaria sea coste-efectiva. Como resultado de todo ello, hoy en día no existe una recomendación definitiva sobre la conveniencia de determinar calcitonina sérica de forma rutinaria en pacientes con nódulos

tiroides. Sí debe realizarse la determinación en pacientes con citología sugestiva de carcinoma medular, antecedentes familiares de carcinoma medular o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2).

Se ha propuesto que la determinación de calcitonina en el aspirado de lesiones nodulares podría ser útil en la identificación del CMT. Un estudio muy reciente muestra la superioridad de la determinación de calcitonina en el aspirado sobre el estudio citológico<sup>(7)</sup>. Su empleo aún no se ha generalizado en la práctica clínica habitual.

## Pruebas de imagen

### ECOGRAFÍA TIROIDEA

La ecografía es la prueba de imagen de elección para el estudio de un nódulo tiroideo y se debe realizar en todo sujeto en el que se sospeche o se haya confirmado la presencia de uno o más nódulos tiroideos, ya sea como resultado de la exploración física o de otras pruebas de imagen. No es necesario realizar ecografía tiroidea de forma sistemática en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, salvo en aquellos casos en los que se encuentre bocio o un nódulo en la exploración física. No existe consenso sobre la oportunidad de realizar una ecografía tiroidea en pacientes con antecedentes familiares de carcinoma diferenciado de tiroides esporádico; dada la elevada prevalencia de nódulos tiroideos benignos de pequeño tamaño en la población general y el escaso riesgo de CT en dicho contexto, probablemente sea razonable reservar el estudio para sujetos con al menos dos familiares afectos.

La ecografía permite establecer con precisión el tamaño de un nódulo, revelar la existencia de nódulos adicionales demasiado pequeños para ser detectados por palpación e identificar la presencia de adenopatías. Asimismo, la ecografía permite estimar el riesgo de malignidad del nódulo en función de la presencia o ausencia de determinadas características. Entre las características ecográficas que se asocian con mayor probabilidad de malignidad de un nódulo tiroideo se encuentran: 1) apariencia sólida, 2) ecogenicidad marcadamente disminuida con respecto al parénquima normal, 3) abundante vascularización intranodular, 4) presencia de microcalcificaciones, 5) ausencia de halo, 6) márgenes irregulares e infiltrativos, y 7) altura mayor a la anchura en una sección transversal o longitudinal. Por el contrario, los nódulos puramente quísticos o con apariencia esponjiforme son casi invariablemente benignos.

Aunque algunas de las características mencionadas tienen un alto valor predictivo de malignidad, ninguna de ellas, de forma aislada, permite identificar lesiones ma-

lignas con especificidad y sensibilidad óptimas<sup>(8)</sup> (tabla 1). En los últimos años se ha propuesto el empleo de sistemas de clasificación estandarizados, que adjudican una categoría o riesgo de malignidad a cada nódulo en función del número de características ecográficas sospechosas de malignidad que presenta. Entre ellos, el TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting And Data System*) es el más extendido, y es probable que se convierta en un estándar habitual en la práctica clínica en los próximos años<sup>(9)</sup>.

**Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de diversas características ecográficas para la detección de cáncer de tiroides**

	Sensibilidad (mediana)	Especificidad (mediana)
Microcalcificaciones	52%	83%
Ausencia de halo	66%	54%
Márgenes irregulares	55%	79%
Hipoecogenicidad	81%	53%
Flujo intranodular	67%	81%

Modificada de: Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(2):401-17, ix<sup>(8)</sup>.

Por último, la ecografía es una herramienta imprescindible para detectar la presencia de adenopatías metastásicas. Son criterios ecográficos de malignidad de los ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: un diámetro del eje mayor superior a 1 cm (eje mayor), la forma redondeada (en contraposición a la forma ovalada habitual de los ganglios linfáticos), la ecogenicidad disminuida, la pérdida del hilio graso, la presencia de vascularización periférica, una apariencia quística y la presencia de microcalcificaciones. De entre todas ellas, estas dos últimas son las que se asocian con mayor probabilidad de malignidad. Por el contrario, el tamaño, la forma redondeada, la hipoecogenicidad y la pérdida del hilio graso son criterios menos específicos de malignidad.

En los últimos años, sobre la base de que las lesiones nodulares benignas son más blandas y elásticas que los nódulos malignos, se ha comenzado a utilizar la elastosonografía en la evaluación de las lesiones nodulares tiroideas. Los estudios iniciales han sugerido que este procedimiento puede incrementar el rendimiento

diagnóstico de la ecografía tiroidea convencional, pero su papel en la evaluación rutinaria de los nódulos tiroideos todavía está por definir<sup>(10)</sup>.

### GAMMAGRAFÍA TIROIDEA

La gammagrafía, generalmente realizada con Tc99, aporta información relativa a la actividad de un nódulo tiroideo, permitiendo diferenciar los nódulos hiperfuncionantes o calientes de los nódulos hipofuncionantes o fríos. Aproximadamente el 85-90% de los nódulos son hipofuncionantes, y de estos, alrededor del 5% son malignos, mientras que solo el 5% de los nódulos son hiperfuncionantes, y en estos casos, la posibilidad de malignidad es excepcional. En consecuencia, la sensibilidad de la gammagrafía para el diagnóstico de CT es aproximadamente del 90%, pero su especificidad es de tan solo un 5% y su valor predictivo positivo del 10%. Por esta razón hoy en día el uso de la gammagrafía en la evaluación inicial de un nódulo prácticamente ha sido abandonado. Se reserva su uso para aquellos pacientes con nódulos tiroideos y TSH disminuida, en los que la constatación de hiperfunción por parte del nódulo permite evitar la punción.

### OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) tienen un papel muy limitado en la evaluación inicial del nódulo tiroideo, dado que no han demostrado superioridad respecto a la ecografía. En un estudio japonés realizado en 2004, la sensibilidad para identificar nódulos malignos fue del 85,7% para la ecografía y del 78,6% para la TC. No obstante, la TC y la RMN pueden ser superiores a la ecografía para determinar la presencia de invasión extracapsular y para la evaluación de grandes bocios con extensión intratorácica.

El <sup>18</sup>FDG-PET/TC se ha convertido en una herramienta importante en el manejo posoperatorio del carcinoma diferenciado de tiroides, especialmente en los casos indiferenciados, refractarios a yodo-131(<sup>131</sup>I), de comportamiento agresivo. Sin embargo, la utilidad de <sup>18</sup>FDG-PET/TC en la evaluación inicial del nódulo tiroideo no está bien establecida. Se ha descrito un riesgo de malignidad superior a un 30% en nódulos tiroideos con elevada captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) hallados incidentalmente en un estudio realizado por otro motivo. Algunas series han evaluado de forma prospectiva a todo paciente con nódulo tiroideo mediante <sup>18</sup>FDG-PET/TC hallando una sensibilidad de solo el 60%, una especificidad del 91% y unos valores predictivos positivo y negativo de 75 y 83%, respectivamente. Sin entrar en consideraciones de coste-efectividad, estos resultados, de confirmarse en series subsiguientes, son insuficientes para recomendar su empleo de forma rutinaria. Algunos autores han sugerido la utilidad de la tomografía por emisión de positrones

(PET) para reducir la necesidad de hemitiroideomías diagnósticas en caso de nódulos con estudio citológico indeterminado o no concluyente. Un metaanálisis reciente concluyó que una PET negativa en un nódulo > 15 mm con citología indeterminada excluye la posibilidad de CT. En estos casos la PET ha demostrado un valor predictivo negativo para malignidad del 95-100%, por lo que su inclusión en el algoritmo diagnóstico podría reducir la tasa de cirugías diagnósticas en nódulos indeterminados. Sin embargo, las guías de las principales sociedades científicas no se pronuncian a favor o en contra de su uso en este contexto<sup>(11)</sup>.

## Citología por punción-aspiración con aguja fina

El examen de muestras citológicas obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es el método más preciso y coste-efectivo para la diferenciación de nódulos benignos y malignos. Se trata de un procedimiento sencillo, de bajo coste, bien tolerado por el paciente, con pocas complicaciones y que puede ser repetido en varias ocasiones. Actualmente los resultados de la PAAF constituyen el *gold standard* para el diagnóstico en la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos y son clave en la selección de pacientes que serán sometidos a cirugía.

El procedimiento se realiza guiado mediante palpación o por ecografía, y en manos expertas se pueden obtener muestras adecuadas en más del 90% de los casos. En general, se prefiere la PAAF guiada por ecografía, especialmente en nódulos con alta probabilidad de citología no diagnóstica (nódulos con más de un 25-50% de componente quístico) o en aquellos donde haya dificultad para tomar una muestra adecuada (nódulos no palpables o de localización posterior). Las complicaciones son muy raras y suelen revestir poca gravedad.

La indicación para realización de PAAF en un nódulo tiroideo se establece en función del tamaño, las características ecográficas y los factores clínicos de riesgo. En general, no se recomienda realizar PAAF en los nódulos inferiores a 1 cm, excepto si coexisten factores clínicos de riesgo (exposición a radiación en la infancia o adolescencia, historia familiar de CT), se acompaña de ganglios linfáticos sospechosos o presenta signos ecográficos altamente sugestivos de malignidad<sup>(3)</sup>. Para los nódulos superiores a 1 cm sin factores clínicos de riesgo asociados el tamaño límite para la realización de PAAF depende fundamentalmente de sus características ecográficas<sup>(3)</sup> (tabla 2) o de la presencia de captación en FDG-PET.

En caso de múltiples nódulos, se recomienda efectuar PAAF de aquel o aquellos que muestren datos ecográficos de sospecha. Si ningún nódulo es ecográficamente sospechoso, el riesgo de malignidad es bajo y en estos casos se recomienda efectuar PAAF del nódulo dominante, si existiera.

**Tabla 2. Indicaciones para realización de PAAF en nódulos tiroideos**

Datos clínicos y ecográficos	Umbral de tamaño recomendado para realizar PAAF	Grado de recomendación
<b>Historia clínica de riesgo</b>		
Con datos ecográficos sospechosos	> 5 mm	A
Sin datos ecográficos sospechosos	> 5 mm	I
Ganglios linfáticos anormales	Todos	A
Presencia de microcalcificaciones	≥ 1 cm	B
<b>Nódulo sólido</b>		
Hipoecoico	> 1 cm	B
Iso o hiperecoico	≥ 1-1,5 cm	C
<b>Nódulo mixto (sólido-quístico)</b>		
Con algún dato ecográfico sospechoso	≥ 1,5-2 cm	B
Sin ningún dato ecográfico sospechoso	≥ 2 cm	C
Nódulo esponjiforme	≥ 2 cm	C
Nódulo puramente quístico	PAAF no indicada	E

Modificada de: Cooper DS, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1.167-214<sup>(9)</sup>.

Se consideran válidas para el análisis citológico las muestras que contienen más de seis grupos de células con más de 10 células en cada grupo. Las muestras que no reúnen estas condiciones no permiten emitir un diagnóstico, en cuyo caso la citología se etiqueta como no diagnóstica. En el examen microscópico la abundancia de coloide, un pequeño número de células foliculares dispuestas en patrón macrofolicular y la abundancia de macrófagos habitualmente son hallazgos de las lesiones benignas. Por el contrario, una elevada densidad celular, la disposición microfolicular y la ausencia de coloide son sugestivos de malignidad<sup>(12)</sup>.

Mediante el empleo de la PAAF el 70-80% de las lesiones tiroideas pueden clasificarse como benignas o malignas con un alto grado de seguridad, oscilando la tasa de falsos negativos entre el 0 y el 3%, y la de falsos positivos en torno al 0,5%<sup>(12, 13)</sup>.

La principal limitación de la PAAF es su incapacidad para establecer la malignidad o benignidad de las neoplasias foliculares y de células de Hürthle, ya que para ello se requiere, a diferencia de lo que sucede en otros tipos histopatológicos, la preservación de la arquitectura tisular. En consecuencia, el 20-30% de las lesiones tiroideas no pueden ser clasificadas como benignas ni malignas, y se etiquetan como indeterminadas. Clásicamente ha existido una falta de uniformidad en la terminología empleada para informar los resultados de la citología tiroidea en general y de las muestras indeterminadas en particular, lo que con frecuencia ha dificultado la interpretación de los resultados y la toma de decisiones terapéuticas. En el año 2007, el National Cancer Institute propuso un nuevo sistema para informar los resultados de la citología tiroidea con la intención de unificar la terminología, facilitar la clasificación de los resultados y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas<sup>(12)</sup>. Este nuevo sistema incluye seis categorías diagnósticas: en la categoría I se incluyen las citologías no diagnósticas o insatisfactorias, y el resto de las lesiones se clasifican en las categorías II a VI. Cada una de estas categorías lleva implícito un determinado riesgo de malignidad, lo que facilita la toma de decisiones terapéuticas (tabla 3). Su uso se ha extendido en la práctica clínica habitual y la evidencia disponible parece confirmar la alta precisión y utilidad de este sistema de clasificación<sup>(13)</sup>.

**Tabla 3. Sistema de Bethesda para informar la citología tiroidea: categorías diagnósticas, riesgo de malignidad y manejo clínico recomendado**

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad (%)	Actitud recomendada
I. No diagnóstica o insatisfactoria	1-4	Repetir PAAF ecoguiada
II. Benigna	0-3	Seguimiento clínico
III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto	5-15	Repetir PAAF
IV. Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular	15-30	Lobectomía
V. Sospechosa de malignidad	60-75	Tiroidectomía total o lobectomía
VI. Maligna	97-99	Tiroidectomía total

Modificada de: Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132(5):658-65<sup>(12)</sup>.



## Perspectivas futuras

Como se ha señalado, a pesar de que la PAAF es una herramienta extraordinariamente útil en la evaluación de los nódulos tiroideos, en un 20-30% de los casos no permite determinar su naturaleza benigna o maligna. En la mayoría de estos casos los pacientes son sometidos a cirugía tiroidea con intención diagnóstica, aunque solo un 10-30% de los nódulos extirpados resultan malignos en el estudio histológico. En consecuencia, el 70-90% restante se expone innecesariamente a un riesgo no despreciable de complicaciones quirúrgicas y a la necesidad de terapia sustitutiva con hormona tiroidea de forma indefinida.

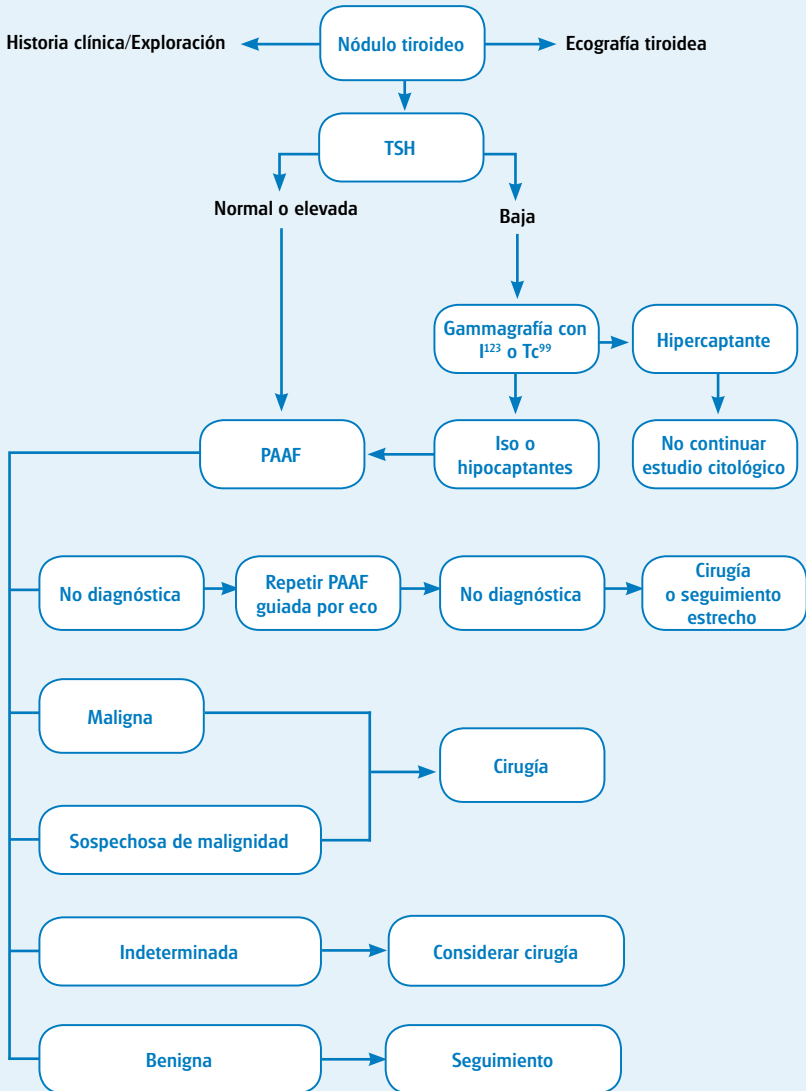
Con el avance en el conocimiento de las bases moleculares de las neoplasias tiroideas, se ha apelado al uso de nuevos marcadores con el fin de mejorar la clasificación y el diagnóstico de los nódulos con citología indeterminada. Aunque todavía no implementadas en la práctica clínica en la mayoría de los centros, tres estrategias diferentes han sido propuestas con esta finalidad: 1) análisis de mutaciones somáticas, 2) análisis de expresión génica, y 3) análisis de microRNAs.

La detección de mutaciones somáticas (p.ej. BRAF) en muestras de citología tiene una elevada especificidad, sin embargo, su valor predictivo negativo es limitado y fracasa en la detección de más de un 30% de los tumores malignos. No parece capaz de descartar la presencia de cáncer con certeza suficiente para evitar la cirugía en la mayoría de los pacientes con nódulos indeterminados<sup>(14)</sup>.

Las diferencias en el perfil de expresión génica entre tumores benignos y malignos se han empezado a explotar con fines diagnósticos en los últimos años. Recientemente se ha desarrollado una plataforma que evalúa la expresión de un panel de 167 genes para clasificar las muestras citológicas como benignas o sospechosas, cuya rentabilidad diagnóstica puede hacerlo útil en la práctica clínica. En un estudio de validación de este clasificador se objetivó un valor predictivo negativo de 93% para los nódulos indeterminados. Por tanto, el uso de esta u otras plataformas podría ayudar a evitar la cirugía diagnóstica en una proporción significativa de pacientes<sup>(15)</sup>.

Una estrategia diagnóstica igualmente novedosa es el análisis de expresión de microRNA (miRNAs o miRs). Como resultado de estos trabajos se han identificado diversos paneles de miRNAs que, si bien muestran especificidad variable (20-86%), tienen una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de CT en muestras citológicas indeterminadas. Aunque estos resultados son prometedores y sugieren que podría ser útil incorporar el análisis de miRNAs en la muestra citológica al algoritmo de manejo de los nódulos tiroideos, son necesarios estudios en series más amplias para determinar la utilidad clínica real de este procedimiento<sup>(16)</sup>.

Figura 1. Algoritmo de estudio del nódulo tiroideo



## Bibliografía

1. Rosario PW, et al. Ultrasonographic Screening for Thyroid Cancer in Siblings of Patients with Apparently Sporadic Papillary Carcinoma. *Thyroid* 2012; 22(8):805-8.
2. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2010; 16 (Suppl. 1) May/June.
3. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2009; 19:1.167-214, doi:10.1089/thy.2009.0110.
4. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology* 2014; 81:1-122.
5. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(4):1.065-72.
6. Elisei R, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1):163-8.
7. Trimboli P, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicenter study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013.
8. Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(2):401-17, ix.
9. Russ G, Royer B, Bigorgne C, et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography (EJE 2013). *European Journal of Endocrinology* 2013; 168:649-55.
10. Rago T, et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12):5.274-80.
11. Vriens D, et al. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer* 2011; 117(20):4.582-94.
12. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(5):658-65.
13. Bongiovanni M, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012; 56(4):333-9.
14. Nikiforov YE, 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):3.390-7.
15. Alexander EK, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; 367(8):705-15.
16. Kitano, M, et al. Evaluation of candidate diagnostic microRNAs in thyroid fine-needle aspiration biopsy samples. *Thyroid* 2012; 22(3):285-91.

# Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides

## **Dr. Juan Antonio Vallejo Casas**

*Director Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear.  
Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba*

## **Dra. Luisa M.ª Mena Bares**

*Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear.  
Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba*

## **Dra. M.ª Ángeles Gálvez Moreno**

*Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba*

## **Dr. Juan Alfonso Castilla Cabezas**

*Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y Digestiva.  
Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba*

El objetivo del manejo del paciente con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es asegurar el tratamiento más efectivo y menos invasivo, considerando que se trata de una enfermedad que muchas veces se cura únicamente con la intervención quirúrgica y que raramente es fatal<sup>(1)</sup>.

En las últimas décadas hemos asistido a importantes cambios en los procedimientos e indicaciones. Desde 2005 múltiples guías e informes de consenso han sido publicados y revisados, en los que se incluyen no solo las indicaciones de tratamiento, apoyadas en la “medicina basada en la evidencia”, sino también las clasificaciones de riesgo. Precisamente estas clasificaciones de riesgos serán las piedras angulares para la elección de una determinada estrategia terapéutica en un paciente concreto.

Actualmente está perfectamente establecido que el CDT es una patología que requiere de un abordaje multidisciplinar.

Los puntos clave en el tratamiento inicial del CDT son:

- Resección del tumor primario, enfermedad extracapsular tiroidea y adenopatías cervicales afectadas.

- Minimizar la morbilidad relacionada con la terapia.
- Permitir la correcta estadificación de la enfermedad, como elemento fundamental para el manejo del paciente.
- Facilitar el tratamiento posquirúrgico con radioyodo.
- Asegurar la supervivencia a largo plazo, permitiendo la monitorización del paciente.
- Minimizar el riesgo de recurrencia o enfermedad metastásica<sup>(2)</sup>.

## Cirugía

La cirugía es la primera modalidad terapéutica para pacientes con CDT y debe siempre realizarse por grupos de cirujanos expertos integrados en equipos multidisciplinarios<sup>(2, 3)</sup>.

Desde el punto de vista pronóstico, el impacto de la intervención quirúrgica será trascendental, ya que la historia natural del CDT es tal que el paciente que alcance el estatus "libre de enfermedad" tras la tiroidectomía total y el posterior tratamiento con <sup>131</sup>I alcanzará probablemente la esperanza de vida normal<sup>(4)</sup>.

La extensión óptima de la cirugía ha sido motivo de debate durante décadas, de modo que algunos autores se inclinan por la tiroidectomía total y otros por la lobectomía o la tiroidectomía subtotal, en especial en pacientes jóvenes con tumores pequeños. Actualmente está en discusión la indicación de cada tipo de cirugía en relación a la extensión de la enfermedad, el tamaño del tumor y, sobre todo, la clasificación de riesgo, siempre intentando preservar las estructuras vitales en el cuello (incluyendo nervios laríngeos recurrentes y glándulas paratiroides), junto a un control absoluto de la hemostasis. De modo simplificado, la extensión de la intervención quirúrgica dependerá del riesgo de recurrencias y se realiza en base a las características del nódulo tiroideo, así como de los criterios histológicos de que se dispone.

## Tiroidectomía total vs. lobectomía

La recomendación 29 de la guía de la Asociación Americana del Tiroides (ATA) es que el procedimiento quirúrgico para los pacientes con CDT mayor de 1 cm debe ser la tiroidectomía total o casi total, salvo que exista contraindicación para esta cirugía (tiroidectomía casi total es retirar todo el tejido tiroideo, dejando un resto menor de

1 cm para preservar los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas paratiroides). La guía sugiere además que la lobectomía puede ser suficiente para el tratamiento de tumores pequeños (< 1 cm), de bajo riesgo, unifocales, intratiroides, con histología papilar, en ausencia de irradiación previa de cabeza y cuello y sin que exista evidencia clínica o radiológica de metástasis cervicales ganglionares. La ATA clasifica estas recomendaciones como "A" (fuertemente recomendadas)(2).

En aquellos pacientes intervenidos mediante lobectomía por nódulo tiroideo, en los que el resultado del estudio histológico muestra la presencia de neoplasia, se debe completar la tiroidectomía.

Las razones que apoyan la tiroidectomía total son:

- La frecuencia de multicentricidad en el CDT, cercana al 40%. De estos pacientes, la mayoría tiene lesiones en ambos lóbulos.
- Mejora la efectividad de la terapia con radioyodo.
- Aumenta la especificidad de la determinación de tiroglobulina como marcador.
- Disminuirá la recurrencia del CDT, que puede llegar al 5-10% en el lóbulo contralateral.
- En manos expertas, las tasas de morbilidad son similares entre lobectomía y tiroidectomía(3).

Para pacientes con tumores menores de 1 cm no hay diferencias en la recurrencia o en la supervivencia entre los que se someten a tiroidectomía total o lobectomía. Sin embargo, en tumores con más de 1 cm, la realización de lobectomía se asocia con un riesgo de recurrencia del 15% y un 31% de incremento del riesgo de muerte por cáncer, comparado con la tiroidectomía total o casi total(5).

En pacientes de bajo riesgo existen muchas controversias en referencia a la mejor técnica a indicar.

La mortalidad de los microcarcinomas y los tumores menores de 2 cm es muy baja. El pronóstico de los microcarcinomas (en un estudio observacional sin intervención quirúrgica) es mejor en pacientes jóvenes que en ancianos. Para evitar el problema de los microcarcinomas, la ATA recomienda la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en tumores mayores de 1 cm, excepto en pacientes con alto riesgo de cáncer tiroideo, en los que debería realizarse en lesiones > 5-9 mm(2, 6).

## Linfadenectomía

Aunque la guía ATA recomendaba la disección profiláctica del compartimento central para todos los casos de tiroidectomía por CDT, muchos centros no la realizan, argumentando que no hay evidencia de que se aumente la supervivencia y disminuya la recurrencia(2, 7). La justificación de esta actuación vendría dada por la posibilidad de metástasis ganglionares en este nivel, que no sean evidenciadas de manera prequirúrgica, ni incluso durante la revisión durante la cirugía. También representaría una estadificación más correcta de los sujetos.

En contra de la disección profiláctica se argumenta que no se ha demostrado que disminuya las tasas de recidiva o la mortalidad, así como que se produce un incremento de la morbilidad de la cirugía.

La afectación en cadena laterocervical debe de ser una importante consideración en el manejo quirúrgico de pacientes con CDT. Según las guías actuales, la evaluación prequirúrgica con ecografía u otras modalidades pueden ayudar a identificar ganglios afectos. Cuando esté indicada por sospecha, una disección cuidadosa de los niveles IIa, III, IV y Vb debe realizarse para optimizar el control(8).

La disección ganglionar profiláctica no está indicada en carcinoma folicular de tiroides, ya que las metástasis cervicales en este caso son poco frecuentes.

La decisión de la técnica a emplear debe considerar el equilibrio entre el riesgo oncológico con la morbilidad quirúrgica asociada al procedimiento elegido (parálisis del nervio recurrente laríngeo e hipoparatiroidismo). El riesgo quirúrgico es mayor con la tiroidectomía total y linfadenectomía del compartimento central que la tiroidectomía casi total o la total sin vaciamiento. De este modo, aunque la tiroidectomía total con linfadenectomía del compartimento central permanece como procedimiento de elección en casos de alto riesgo, la extensión de la tiroidectomía podría reducirse en casos de bajo riesgo, ya que no se obtendría un beneficio desde el punto de vista oncológico(9).

## Tratamiento con radioyodo

El <sup>131</sup>I es un isótopo radioactivo producido en reactores nucleares mediante irradiación de neutrones de dióxido de telurio y que también se produce en el proceso de fisión del uranio (de ahí que en el accidente de Chernobil, gran parte de la contaminación fuese debida a este isótopo).

Tiene un semiperiodo físico de 8,02 días y se desintegra mediante emisión  $\beta$ - (emisión de electrones) de una energía media de 191 keV (máxima de 606 keV) y

emisión  $\gamma$  de diferentes energías (entre 364 y 637 keV). Esta energía  $\gamma$  es la que “complica” la radioprotección de los pacientes y la que se emplea para la detección en gammacámara.

El  $^{131}\text{I}$  seguirá las mismas vías fisiológicas y metabólicas que el yodo no radioactivo, siendo incorporado a la célula tiroidea mediante el simportador Na/I. Este simportador es un elemento clave en el proceso y para su funcionalidad debe expresarse en la superficie de la membrana de la célula folicular tiroidea.

Una vez administrado, generalmente por vía oral (solución líquida o cápsulas), es absorbido por el tracto gastrointestinal pasando a la circulación sanguínea. De aquí difunde con rapidez al fluido extracelular, desde donde es aclarado hacia la célula tiroidea con un índice aproximado de 17 ml/min. Además de la célula folicular tiroidea, otros órganos involucrados en el aclaramiento son los riñones, las glándulas salivales, la mucosa gástrica, las glándulas sudoríparas y las glándulas mamarias<sup>(10)</sup>.

La persistencia del  $^{131}\text{I}$  en el organismo va a depender tanto de sus características físicas (semiperiodo físico, T 1/2) como de la eliminación, que ocurre fundamentalmente por vía urinaria por filtración glomerular. Otras vías accesorias de eliminación son la saliva, la secreción gástrica y, en menor medida, la sudoración.

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

Podemos considerar el radioyodo como un agente teragnóstico, ya que nos permite identificar una diana molecular sobre la que se va a actuar con una modalidad terapéutica específica, que en este caso es el propio agente diagnóstico<sup>(11)</sup>.

## Objetivos del tratamiento con radioyodo

La administración terapéutica del radioyodo se puede realizar tras la cirugía del CDT, con la intención de destruir cualquier resto de tejido tiroideo o enfermedad metastásica microscópica (lo que conocemos como ablación con radioyodo) o bien con el objetivo de tratar la enfermedad a distancia o la recurrencia.



La incorporación del  $^{131}\text{I}$  a las células del epitelio tiroideo va a producir en las mismas una lesión inducida por la radiación y finalmente la muerte celular, como suma de los procesos de generación de radicales libres y las lesiones del ADN. Es importante considerar que el tejido tiroideo normal expresa mayor avidéz por el radioyodo que las células neoplásicas<sup>(12)</sup>.

La eliminación de los restos de tejido tiroideo normal aumentará la sensibilidad de las determinaciones posteriores de tiroglobulina y aumentará el valor de esta determinación como marcador sensible para la recurrencia. Además, el rastreo corporal que se obtiene tras la terapia permite una mejor estadificación<sup>(2, 3, 13)</sup>.

En función del riesgo de cada paciente, el objetivo fundamental de la dosis de  $^{131}\text{I}$  varía. Así consideramos la ablación de remanentes (que facilitará la detección de recurrencias y la estadificación inicial), la terapia adyuvante (que disminuirá el riesgo de recurrencia y la mortalidad específica, destruyendo la enfermedad metastásica no conocida) o el tratamiento con radioyodo (tratar la enfermedad conocida)<sup>(2)</sup>.

## Indicaciones del tratamiento

En la actualidad existe gran controversia sobre cuáles son los pacientes que deben recibir tratamiento con  $^{131}\text{I}$  tras la cirugía del CDT. Podemos encontrar estudios que muestran una disminución significativa en las tasas de recurrencia y de mortalidad específica frente a otros en los que los beneficios para pacientes de bajo riesgo no son evidentes.

En la guía ATA se indica el tratamiento para todos los pacientes con metástasis a distancia conocida, crecimiento extratiroideo del tumor o tumores de más de 4 cm, aun sin que existan otros factores de riesgo<sup>(2)</sup>. En el consenso europeo se indica el tratamiento en pacientes con enfermedad persistente documentada o alto riesgo de enfermedad persistente o recurrente<sup>(3)</sup>.

También hay consenso en ambas guías en cuanto a que no estaría indicado el tratamiento en pacientes con tumores menores de 1 cm, sin datos histológicos de mal pronóstico (variedad de células altas, por ejemplo) y sin extensión extratiroidea. La guía ATA añade a este grupo los tumores multifocales en los que los focos en conjunto son menores de 1 cm<sup>(2, 3)</sup>.

La guía de la European Association of Nuclear Medicine indica la ablación con radioyodo como procedimiento estándar tras la tiroidectomía total o casi total en pacientes con CDT, con la única excepción de pacientes con tumores papilares unifocales, menores de 1 cm, sin evidencia de metástasis, sin invasión capsular, sin antecedentes de exposición a radiación y sin histología desfavorable<sup>(14, 15)</sup>.

En el caso de los pacientes de bajo riesgo, cuya definición varía en las diferentes guías, la controversia del tratamiento persiste, ya que no se espera un beneficio en cuanto a las recurrencias o a la mortalidad específica. Igualmente queda un amplio número de pacientes, con tumores entre 1 y 4 cm, en los que se establece la “probable indicación” o se recomienda el estudio individual para decidir si administrar o no radioyodo(2, 3, 14).

Pero en la práctica, salvo en tumores menores de 1 cm, la administración de radioyodo se indica de manera rutinaria, ya que favorece el seguimiento, aun asumiendo bajas tasas de recurrencia(14).

## Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas son el embarazo y la lactancia (debe de suspenderse tras la administración de <sup>131</sup>I, por la eliminación de radioyodo a través de la mama lactante)(15).

Como contraindicaciones relativas se describen la depresión de la médula ósea (especialmente cuando se prevea administrar una dosis alta de yodo), la restricción de la función pulmonar (en casos de metástasis pulmonares en los que se espere una elevada captación a ese nivel) y disfunción de las glándulas salivales. También se considera como contraindicación relativa, a evaluar en el contexto de cada paciente, la posibilidad de efectos derivados de la inflamación o edema local causados por el radioyodo (con especial significación en el caso de metástasis que puedan genera cuadros compresivos)(15).

## Actividad de <sup>131</sup>I

La cantidad de radioyodo (“actividad”) que se administra en un procedimiento diagnóstico o terapéutico se expresa en bequerelios (Bq) o curios (Ci) (habitualmente en megabequerelios –MBq– o milicurios –mCi–). El término dosis absorbida debe reservarse para describir la radiación absorbida por los órganos, tejidos o cuerpo completo, y se expresa en gray (Gy)(15).

En la mayoría de ocasiones, la actividad administrada se hace de manera empírica, no siendo habitual la realización de estudios dosimétricos preterapia. De este modo, la aplicación de dosis fijas, independientes de la evaluación de la biocinética de un paciente concreto, es la pauta más habitual(16).

El rango de actividad prescrito tras la tiroidectomía para la ablación es muy amplio, entre 30 y 100 mCi (1,1-3,7 GBq). Una revisión sistemática de Hackshaw y cols.<sup>(17)</sup> muestra que la tasa de ablación con 100 mCi es mayor que utilizando 30 mCi, pero estudios posteriores no confirman estos datos. Dos estudios aleatorizados, HiLo y Estimable, han sido recientemente publicados confirmando los resultados similares en los tratamientos con dosis altas y bajas (100 y 30 mCi) en pacientes seleccionados sin la presencia de metástasis en el estudio inicial<sup>(18, 19)</sup>.

Las razones que apoyan la utilización de dosis más bajas serían que las dosis bajas aportarían suficiente cantidad de radiación a los tejidos blanco, reduciendo la exposición y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Igualmente se reduciría la irradiación del *staff* médico y de los familiares que conviven con el paciente, posibilitando la administración ambulatoria y de ese modo contribuyendo a reducir el coste del procedimiento<sup>(20)</sup>.

La guía ATA indica que debe usarse la actividad mínima (30-100 mCi) para lograr una ablación exitosa, especialmente en pacientes de bajo riesgo. En casos de enfermedad microscópica sospechada o conocida y/o variedad histológica de mal pronóstico, deberían utilizarse dosis más elevadas (100-200 mCi)<sup>(2)</sup>.

En situaciones especiales, como niños o ancianos pluripatológicos, así como en pacientes con insuficiencia renal, habrá que realizar modificaciones de la dosis o del procedimiento.

## Preparación del paciente

El procedimiento terapéutico o diagnóstico con <sup>131</sup>I requiere de un protocolo que tiene como objetivo conseguir, por un lado, la máxima captación en las células tiroideas y, por el otro, disminuir en lo posible los efectos secundarios. Por la naturaleza radioactiva, necesitamos adecuarnos a la normativa vigente, tanto para el paciente como para el personal que le atiende y los familiares que van a convivir con él.

Sin duda es fundamental la realización de una historia clínica detallada que contenga los datos más relevantes del proceso: clínica, antecedentes, histología, procedimiento quirúrgico, exploraciones realizadas, etc.

Igualmente está legalmente regulada la obtención de consentimiento informado por escrito, en el que se informa al paciente de la naturaleza del tratamiento, sus posibles efectos secundarios e incomodidades, las alternativas al mismo y

las consecuencias teóricas de rehusarlo. Igualmente se le informa de las medidas de radioprotección que tendrá que seguir tras ser dado de alta, para minimizar la radiación que recibirían sus convivientes.

## DIETA BAJA EN YODO

Debe de excluir el exceso de yodo, para lo que se recomienda una dieta baja en yodo de al menos 2 semanas de duración. Es importante conocer si hay historia previa de exposición al yodo (medios de contraste, amiodarona, antisépticos yodados), y en caso que así fuese, retrasar el procedimiento hasta 2-3 meses. Igualmente debemos de considerar aquellos fármacos que o bien son fuente de yodo o interfieren con su captación(2, 3, 15).

Hay mucha variedad de dietas, desde las más estrictas a las más permisivas. En nuestro entender deben de conjugar dos aspectos: mantener bajos los depósitos de yodo y facilitar el cumplimiento por parte del paciente. Es posible medir la yoduria, como reflejo de la cantidad de yodo en el organismo, pero no se realiza de manera rutinaria en nuestro medio.

De manera simplificada, los pacientes deben de restringir la sal yodada, los pescados y mariscos, así como las conservas de pescado, los suplementos multivitámicos, los lácteos y algunas verduras. Dado que las hormonas tiroideas contienen yodo, algunos autores se inclinan por un "minilavado" previo a la administración del radioyodo, aunque esta práctica no está muy extendida(15).

## ESTIMULACIÓN DE TSH

La efectividad del tratamiento va a depender de los niveles séricos de TSH. De manera empírica se acepta que es preciso un nivel de TSH > 30 mu/l. El objetivo teórico de esta estimulación es doble: por un lado, favorecer la captación y retención del radioyodo en las células tiroideas (normales y neoplásicas) y, por otro, estimular la producción de tiroglobulina(3, 15).

Actualmente se aceptan dos métodos para conseguir la estimulación de TSH: la deprivación hormonal (retirada del tratamiento sustitutivo) y la estimulación con tirotropina- $\alpha$  recombinante (rTSH).

## DEPRIVACIÓN HORMONAL

Al suspenderse la ingesta de levotiroxina exógena tras la tiroidectomía, durante un periodo en torno a las 4 semanas se origina una situación de hipotiroidismo que

conlleva una elevación de la producción de TSH endógena. Como consecuencia del hipotiroidismo aparecen una serie de implicaciones clínicas que en conjunto producen un deterioro de la calidad de vida de los pacientes y un aumento del absentismo laboral.

En un intento de minimizar la sintomatología, se han utilizado protocolos que incluyen sustitución por triyodotironina ( $T_3$ ) durante las dos primeras semanas (dado que la  $T_3$  tiene una vida media más corta que la levotiroxina)(2, 3, 15).

En ocasiones, a pesar de la retirada de levotiroxina, no se consiguen niveles adecuados de TSH. Esto puede deberse a la presencia de grandes restos tiroideos o metástasis funcionantes, disfunción hipotálamo-hipofisaria o a la administración prolongada de corticoides.

## TIROTROPINA RECOMBINANTE

La tirotropina recombinante es una forma recombinante, altamente purificada de la TSH obtenida por técnicas de ingeniería genética. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la TSH humana, aunque con menos residuos glicosilados y más sialilados, lo que justifica la menor afinidad por el receptor comparada con la TSH endógena.

Tras la inyección intramuscular de dos dosis de 0,9 mg de tirotropina recombinante durante 2 días consecutivos se consiguen niveles séricos superiores a los obtenidos con la privación, sin que se acompañen de hipotiroidismo y, por tanto, evitando sus manifestaciones.

Un ensayo multicéntrico internacional demostró que la estimulación con rhTSH es igual de efectiva que la privación hormonal en la preparación de pacientes con 100 mCi de  $^{131}I$ , mejorando de manera significativa la calidad de vida(21). Posteriores estudios han demostrado su utilidad asociada a dosis menores, así como el impacto sobre la estancia hospitalaria y la disminución de las complicaciones, lo que redundará en un beneficio socioeconómico(22).

En la actualidad está indicado, junto con la determinación sérica de tiroglobulina con o sin toma de imágenes con yodo radioactivo, para la detección de restos tiroideos y de cáncer de tiroides bien diferenciado en pacientes tiroidectomizados en tratamiento con terapia de supresión hormonal.

También lo está para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi

total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo.

La administración del radioyodo, bien para terapia o bien para rastreo de seguimiento, se hará a las 24 horas de la administración de la segunda dosis de rhTSH. La determinación de Tg debe realizarse a las 72 horas de esta última inyección.

La recomendación de las guías americanas y europeas es que la ablación con radioyodo puede realizarse tras la deprivación hormonal o estimulación con rhTSH(2, 3, 15).

### RASTREO PREABLACIÓN

Habitualmente se realizaba un estudio tras la administración de dosis baja (1-10 mCi) de  $^{131}\text{I}$  para conocer la cantidad de tejido residual, así como la posible extensión extracervical de la enfermedad, previo a la administración de la dosis de terapia. Pero si consideramos que la presencia de restos posquirúrgicos en el lecho tiroideo es prácticamente constante y la posibilidad del aturdimiento ("*stunning*"), entendido como la reducción de la captación de la dosis terapéutica inducida por la dosis administrada para el rastreo, no se recomienda de manera rutinaria.

En las guías solo se recomienda cuando no es posible conocer la extensión de los remanentes tras la cirugía (a través del informe quirúrgico o la ecografía) o cuando los resultados pueden alterar la planificación de la terapia. En caso de realizarlo se recomienda utilizar  $^{123}\text{I}$  o bajas actividades de  $^{131}\text{I}$ (2, 3, 15).

### DETERMINACIONES ANALÍTICAS

La concentración sérica de Tg y anticuerpos antitiroglobulina deben medirse tras la estimulación. Si el procedimiento ha sido la deprivación hormonal, se medirán previo a la administración de radioyodo y a las 72 horas en el caso de que se haya empleado la rhTSH.

En ambos casos es recomendable asociar la determinación de TSH (medida previa a la administración de  $^{131}\text{I}$  en ambos casos).

### ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

La administración del radioyodo se realiza en las unidades de medicina nuclear que disponen de habitación para terapia metabólica, donde el paciente debe quedar ingresado hasta que la tasa de dosis disminuya por debajo de los niveles que marca la legislación.

El paciente acudirá en ayunas, dado que la mayoría de ocasiones la dosis se administrará por vía oral y los alimentos pueden interferir con la absorción. La dosis generalmente se presenta con cápsula oral, aunque también puede administrarse como solución oral y con mucha menos frecuencia como inyección intravenosa.

Es imprescindible que se excluya la gestación en mujeres de edad fértil.

Si el procedimiento de estimulación ha sido la privación, el paciente mantendrá esta hasta ser dado de alta, normalmente entre las 48-72 horas posdosis. En los casos de estimulación con rhTSH, mantendrá la terapia normalmente (aunque algunos grupos preconizan la realización de un "minilavado" de levotiroxina alrededor de la administración del <sup>131</sup>I).

### RECOMENDACIONES DURANTE EL INGRESO

El paciente es instruido para aumentar la ingesta hídrica tras el periodo de ayunas, ya que de esa manera se conseguirá un incremento de la diuresis y como consecuencia, una mayor y más rápida eliminación del <sup>131</sup>I no unido a las células tiroideas o neoplásicas. Las habitaciones de terapia disponen de un sistema de evacuación de residuos líquidos, ya que contienen una elevada concentración radioactiva y no deben verterse directamente a la red.

Igualmente se recomienda al paciente que haga lavados con zumo de limón o que utilice caramelos ácidos para aumentar la secreción salival y de ese modo disminuir la posible afectación de las glándulas.

En casos de sospecha de restos abundantes o situados en lugares críticos, se puede añadir una terapia antiinflamatoria, bien usando corticoides o antiinflamatorios no esteroideos, según la magnitud del problema.

El paciente ha de ser monitorizado respecto a la tasa de dosis, ya que será el determinante para proceder al alta hospitalaria. Para disminuir la irradiación del público general, el régimen de visitas es limitado y regulado por la dosimetría del paciente.

Al alta se le entregarán las medidas de radioprotección y el tiempo que debe de mantenerlas. Básicamente consisten en disminuir el tiempo que está en contacto con otras personas y aumentar la distancia, así como especial cuidado en la higiene corporal y la micción, fundamentalmente.

### RASTREO POSTERAPIA

Entre 3 y 7 días tras la administración de la dosis ablativa de radioyodo se debe realizar un rastreo corporal en el que obtendremos información sobre los restos

existentes, así como la presencia de lesiones metastásicas no sospechadas (que puede ocurrir hasta en el 10% de casos, según las series)(2, 3).

Este rastreo nos permitirá “terminar” de estadificar al paciente y en ocasiones puede alterar el manejo del mismo. Esta clasificación de riesgo condicionará el seguimiento del paciente(2, 3).

### COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO

Por la exposición a la radiación ionizante, la terapia con radioyodo puede dar lugar a dos grupos de efectos secundarios. Unos que aparecen de manera inmediata o en corto espacio de tiempo y otro grupo de efectos a largo plazo.

Los efectos precoces son generalmente temporales y de escasa gravedad. Los más frecuentes son las náuseas y vómitos secundarios a gastritis posradiación y alteración transitoria del gusto. También se puede observar dolor a nivel de las glándulas salivales. En casos con abundantes restos en el lecho cervical puede aparecer una tiroiditis por radiación, cuya incidencia y severidad dependerá de la captación de <sup>131</sup>I por el tejido remanente, de la dosis ablativa empleada y de la cantidad de tejido residual. Se tratarán con frío local y antiinflamatorios. En algunos casos es preciso añadir corticoides(3).

Otras posibles complicaciones a corto plazo incluyen la neumonitis por radiación en casos de metástasis a ese nivel.

Los efectos tardíos incluyen la xerostomía por lesión permanente de las glándulas salivales y los derivados de la exposición gonadal (posible disminución de la espermatogénesis en varones y fallo ovárico transitorio).

Está descrita la posibilidad de desarrollo de un segundo tumor (sólido o leucemia), pero siempre relacionado con actividades elevadas de radioyodo y tras un periodo de latencia en torno a los 5 años. No hay descritos casos de segunda neoplasia tras un tratamiento único con radioyodo.

### TERAPIA SUPRESORA CON LEVOTIROXINA

El papel de la terapia supresora con levotiroxina tras el tratamiento inicial es doble: por un lado, sustituir el déficit hormonal y, por el otro, inhibir el crecimiento de las células tumorales que son TSH-dependientes. El objetivo es mantener los niveles de TSH por debajo de 0,1 mu/l, especialmente en pacientes considerados de riesgo



alto o intermedio. Los efectos adversos potenciales incluyen alteraciones cardiológicas e incremento de riesgo de osteoporosis.

Cuando se evidencia la situación de "curación" o el riesgo de recurrencia es bajo, se debe disminuir la dosis de levotiroxina para mantener la TSH dentro de rangos normales (entre 0,5 y 1 mu/l)(2, 4, 12).

## Bibliografía

1. Pacini F, Castagna Mg. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med Clin N Am* 2012; 96(2):369-83.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1.167-214.
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6):787-803.
4. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-28.
5. Billimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DO, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246(3):375-84.
6. Mazzaferri EL. What is the optimal initial treatment of low-risk papillary thyroid cancer (and why is it controversial?). *Oncology* 2009; 23(7):1-13.
7. Cisco RM, Shen WT, Gosnell JE. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(1):1-109.
8. Stack BC, Ferris RL, Goldeberg D, Haymart M, Shets S, et al. American Thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22(5):501-8.
9. Dralle H, Machens A. Primary surgery for differentiated thyroid cancer in the new millennium. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(6 suppl.):10-5.
10. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of <sup>131</sup>I for treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46:28S-37S.
11. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med* 2012; 42:164-70.
12. Cohen EG, Tuttle M, Kraus DH. Postoperative management of differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N AM* 2003; 36:129-57.
13. Rutherford GC, Franc B, O'Connor A. Nuclear medicine in the assessment of differentiated thyroid cancer. *Clinical Radiology* 2008; 63:453-63.

14. Middendorp MM, Grünwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2010; 40:145-52.
15. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassman, Lind P, Oyen WJ et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10):1.941-59.
16. Lassman M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17:R161-72.
17. Haskshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn J. Review:  $^{131}\text{I}$  activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:28-38.
18. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alpha in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1.674-85.
19. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1.663-73.
20. Kuna SK, Smardzic T, Tesic V, Medvedec M, Kuna K, Bracic I, et al. Thyroid remnant ablation in patients with papillary cancer: a comparison of low, moderate, and high activities of radioiodine. *Nucl Med Commun* 2009; 30:263-9.
21. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: result of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:926-32.
22. Vallejo JA, Mena LM, Gálvez MA, Marlowe RJ, Latre JM, Martínez-Paredes M. Treatment room length-of-stay and patients throughput with radioiodine thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of thyroid-stimulating hormone stimulation methods. *Nucl Med Commun* 2011; 32:840-6.
23. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:1.683-44.



# **T**ratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica sensible a radioyodo

**Dr. Juan Antonio Vallejo Casas**

*Director Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear.  
Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba*

**Dra. Luisa M.ª Mena Bares**  
**Dr. Francisco Roberto Maza Muret**  
**Dra. Elvira Carmona Asenjo**  
**Dra. Estefanía Moreno Ortega**

*Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear.  
Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. Universidad de Córdoba*

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) tiene habitualmente un buen pronóstico y una supervivencia a los 10 años que alcanza el 93% en casos de neoplasia papilar y el 85% en casos de la variedad folicular. Sin embargo, el 10% de los pacientes puede desarrollar metástasis a distancia. Las metástasis a distancia y la recurrencia local son la principal causa de muerte en estos pacientes.

El tratamiento de la enfermedad locoregional persistente o recurrente durante el seguimiento debe ser quirúrgico siempre que sea posible<sup>(1)</sup>. La evaluación de la cirugía debería ser la primera acción una vez diagnosticada la recurrencia, que ocurre en mayor porcentaje a nivel cervical. La utilización de técnicas de cirugía radioguiada facilita mucho el procedimiento. Aun en el caso de metástasis ganglionares descubiertas en un rastreo con <sup>131</sup>I, debemos de valorar la opción quirúrgica como tratamiento inicial, pudiendo administrarse posteriormente radioyodo para la eliminación de restos celulares presentes o sospechados<sup>(2)</sup>.

Las lesiones metastásicas que acumulan yodo tienen mucho mejor pronóstico que aquellas que han perdido la capacidad de concentrarlo. En pacientes jóvenes puede alcanzar la remisión completa, incluso en situaciones de enfermedad extensa.

Aunque la utilización del radioyodo es un procedimiento con más de 70 años de historia, la mayoría de decisiones en torno a su uso permanecen controvertidas: no hay consenso en cuál es la dosis a emplear, el tiempo exacto en el que administrar el tratamiento y hasta cuándo extender la administración de yodo (dosis máxima)<sup>(2, 3)</sup>.

La enfermedad metastásica puede diagnosticarse en la estadificación inicial (lo que ocurre casi en un 3% de los casos) o durante el seguimiento, principalmente en los primeros 5 años tras el diagnóstico, aunque algunas veces aparece hasta 10 años más tarde.

Actualmente, la posibilidad de disponer de estudios con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa (FDG) nos aporta un nuevo e importante elemento para pronóstico. Así, las lesiones que muestran escasa captación de FDG, pero mantienen la avidéz por el  $^{131}\text{I}$ , tendrán mejor respuesta a la terapia con radioyodo.

## Estrategia terapéutica

En los pacientes con CDT con enfermedad metastásica deben de evaluarse las indicaciones y limitaciones de la cirugía, la utilización de radioterapia o incluso quimioterapia convencional, frente al empleo de la terapia con radioyodo. No debemos olvidar que en muchas ocasiones el tomar una decisión de control y seguimiento expectante puede ser una decisión correcta, especialmente en pacientes asintomáticos y con enfermedad estabilizada<sup>(4)</sup>.

Los criterios que deben de valorarse para la selección de la terapia serán: posibilidad de curación, prolongación de las expectativas de vida, paliación con baja morbilidad, efectos secundarios y colaterales de las terapias, edad del paciente y su decisión.

## Tratamiento con radioyodo

La captación de radioyodo, tras estimulación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) (por privación o rTSH), se observa en casi las dos terceras partes de pacientes que presentan persistencia o recurrencia de la enfermedad. De modo global, el radioyodo será el tratamiento de elección en aquellas lesiones que muestren avidéz por el  $^{131}\text{I}$ , consiguiendo remisión completa en casi un tercio de las mismas<sup>(5)</sup>.

La célula precisa de la expresión del simportador Na/I, lo que permitirá la incorporación del yodo al interior celular. Además, las células metastásicas tienen un grado variable de desdiferenciación, que se manifiesta por menor expresión del simportador y, por lo tanto, menor organificación del radioyodo, principalmente debida a disminución en la expresión de la tiroperoxidasa. Como consecuencia, la captación en el tejido neoplásico será menor que en el tejido normal, así como la vida media intracelular es menor, lo que resulta en una menor dosis de radiación.

Así, el resultado de la terapia con  $^{131}\text{I}$  dependerá de la cantidad de radioyodo que capte la célula neoplásica (y, por tanto, de la dosimetría que aporta este) y de la sensibilidad del tejido a la radiación<sup>(3)</sup>. Por variadas razones biológicas, los tumores pueden conservar la capacidad de captar yodo, pero no recibir la cantidad suficiente de radiación para producir un beneficio clínico; por ejemplo, por un aclaramiento demasiado rápido del radioyodo, por una retención inadecuada o por radiorresistencia del tejido<sup>(6)</sup>.

El tratamiento con  $^{131}\text{I}$  ha demostrado utilidad para erradicar la enfermedad, desacelerar la progresión de la misma y para el tratamiento de metástasis sintomáticas (paliación de síntomas)<sup>(7)</sup>.

En series largas, como la del estudio del grupo de Schlumberger, se ha observado que los pacientes menores de 40 años, con subtipos histológicos bien diferenciados de carcinoma papilar o folicular, son los que generalmente mantienen la avidéz por  $^{131}\text{I}$  en la enfermedad metastásica. En general, los pacientes mayores de 40 años tendrán mayor extensión en la enfermedad y más tendencia a la desdiferenciación, y como consecuencia de ello, la falta de avidéz por el radioyodo<sup>(8)</sup>.

## Preparación del paciente

Al igual que en el procedimiento del tratamiento ablativo, el paciente debe seguir una dieta baja en yodo al menos 2 semanas (ver capítulo del tratamiento ablativo), evitando igualmente procedimientos (estudios con contrastes yodados) y medicamentos que puedan ser fuentes de yodo (amiodarona, por ejemplo). Aunque se recomienda en algunos textos, la medición rutinaria de la yoduria no se realiza en nuestro medio.

La estimulación del receptor de TSH es obligatoria y para ello es preciso conseguir unos niveles séricos elevados de TSH. El procedimiento de privación es el que actualmente se encuentra autorizado en nuestro país y recomendado en las guías<sup>(3)</sup>. Se suspenderá la terapia hormonal con levotiroxina por un periodo de entre 3-4 semanas, pudiendo optar por la sustitución por triyodotironina en las dos primeras.

No existen estudios randomizados que comparen la eficacia de la utilización de la tirotropina- $\alpha$  en pacientes con enfermedad metastásica, por lo que las guías no recomiendan su empleo para todos los pacientes<sup>(2, 5)</sup>. No obstante, existen multitud de publicaciones del empleo de la tirotropina- $\alpha$  como medio de estimulación en casos de enfermedad avanzada y metastásica, con resultados superponibles a la privación hormonal. La utilización de la estimulación con tirotropina- $\alpha$  debe de

reservarse para situaciones que no tolerarían la deprivación hormonal, como ancianos o pacientes pluripatológicos, o aquellos en los que no se consigue elevación de niveles de TSH tras la deprivación, o situaciones que pudiesen agravarse por la deprivación(2, 3, 5). A pesar de las numerosas publicaciones en este sentido, la utilización de rhTSH sigue siendo un procedimiento “*off-label*”.

La utilización del tratamiento con litio, con el objetivo de aumentar la retención de yodo en las células, no está recomendada(2, 3).

Se han empleado múltiples estrategias (ácido retinoico, rosiglitazona, estatinas) para “reinducir” la expresión del simportador Na/I en las células neoplásicas y así poder utilizar el radioyodo en pacientes que inicialmente no muestran avidéz, pero, hasta el momento, los resultados no apoyan su uso(9).

En pacientes con metástasis a nivel cerebral o vertebral se recomienda la administración de corticoides para prevenir la posibilidad de clínica compresiva, al igual que en los casos de enfermedad pulmonar diseminada, en un intento de disminuir la fibrosis inducida por la radiación(5).

## Actividad de <sup>131</sup>I

No hay un consenso generalizado para definir la dosis a administrar, siendo más frecuente el empleo de protocolos que recogen una actividad fija. Esta dosis reflejará la actividad necesaria para llevar hasta las lesiones neoplásicas la máxima radiación segura. Las guías recomiendan las dosis entre 100-200 mCi (3,7-7,4 GBq), que pueden administrarse de manera repetida (se recomienda un intervalo entre dosis de 12 meses)(2, 3).

Como alternativa se plantea la administración de dosis tras estudio dosimétrico previo, en el que se tenga en cuenta la dosis absorbida en la lesión blanco, la dosis que recibirá la médula ósea y la dosimetría a cuerpo completo, considerando las características biocinéticas individuales. Pero actualmente, los métodos de cálculo tienen una serie de limitaciones: inexactitud en la determinación del volumen blanco, variabilidad en la cinética intratumoral, variabilidad en la vida media efectiva, el posible aturdimiento tras la dosis de cálculo, las incomodidades para el paciente por los procedimientos de medida. Como alternativa, la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EAMN) ha publicado un procedimiento simplificado para estimar la dosis, basado en el valor de 2 Gy de dosis absorbida a nivel de la sangre como umbral límite(10).

En un futuro, quizás no demasiado lejano, se lleve a cabo el estudio dosimétrico empleando como trazador el  $^{124}\text{I}$ , un isótopo emisor de positrones que mediante estudios PET/CT permitirá una evaluación más exacta del volumen blanco y una estimación de la captación, sin los inconvenientes del  $^{131}\text{I}$  para este fin, permitiendo la individualización de la dosis a administrar.

Se han empleado varios términos para designar a los pacientes con enfermedad metastásica o locorregional en los que administrar más terapia con radioyodo se considera inapropiado, definiendo la enfermedad como “resistente”, “refractaria”, “no respondedora” o “sin avidéz”. Los primeros tres términos implican que la administración de  $^{131}\text{I}$  no proporcionará beneficio clínico, mientras que la “no avidéz” por el trazador se refiere a tumores que no captan el trazador en el estudio de rastreo postterapia<sup>(6)</sup>. Encontraremos pacientes que continúan presentando captación de radioyodo, pero en los que los riesgos del tratamiento pueden sobrepasar a los beneficios (pacientes con fibrosis pulmonar secundaria a la radiación o con supresión medular). El paciente se definirá como radiorresistente al  $^{131}\text{I}$  si cumple algunos de los siguientes criterios<sup>(6)</sup>:

- Rastreo corporal con  $^{131}\text{I}$ , en presencia de enfermedad macroscópica, que no presenta captación significativa.
- Progresión del tumor a pesar de la captación de  $^{131}\text{I}$ .
- Ha recibido más de 600 mCi (aquí habrá que hacer un análisis individualizado).
- Algunos autores incluyen la alta captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Los posibles efectos secundarios de la dosis de  $^{131}\text{I}$  serán los mismos descritos en el capítulo de ablación, a los que se suma la posibilidad de sintomatología secundaria a la inflamación o clínica derivada de la localización de las metástasis, por lo que siempre debe de preverse esta opción.

## Distribución de las lesiones

Del total de pacientes con enfermedad metastásica, que alcanza en torno al 10% de todos los pacientes con CDT, en casi la mitad la metástasis está presente en el momento del diagnóstico. Por localizaciones, las más frecuentes son en pulmones (50%), hueso (25%), pulmones y hueso simultáneamente (20%) y en otras localizaciones (50%)<sup>(6, 7)</sup>. De acuerdo con la guía de la EAMN, debería de administrarse tratamiento con radioyodo en las metástasis ganglionares no resecables, metástasis pulmonares no resecables y lesiones en tejidos blandos no resecables. También



indica que se debe de usar como retratamiento de lesiones ganglionares, metástasis óseas e incluso en lesiones de las que se desconoce la avidéz por el yodo<sup>(11)</sup>.

En las lesiones pulmonares la decisión terapéutica dependerá de la captación de las metástasis, del tamaño de las mismas y de los tratamientos previos que haya recibido. En los casos que presentan avidéz por el <sup>131</sup>I, la administración de este presenta con frecuencia respuesta completa, con escasa tasa de neumonitis por irradiación. La tasa de respuesta completa es superior en pacientes jóvenes con lesiones micronodulares<sup>(12)</sup>.

En el caso de las metástasis óseas debemos considerar siempre que sea posible la resección quirúrgica (en caso de lesiones solitarias). De modo práctico, la administración de radioyodo será casi paliativa, ya que la respuesta completa es más infrecuente que en localización pulmonar<sup>(4)</sup>. Un protocolo aceptado es la combinación de la terapia con radioyodo y la radioterapia externa.

En el caso de realizar tratamiento de metástasis cerebrales debemos planificar la administración de corticoides para prevenir el posible edema cerebral y disminuir las complicaciones. Siempre que sea posible, el tratamiento inicial debe ser la cirugía, independientemente del grado de captación de radioyodo.

## Evaluación de la respuesta

Debe realizarse un rastreo postterapia y un nuevo rastreo corporal a los 6-12 meses tras la administración de <sup>131</sup>I.

La mayoría de respuestas positivas (que negativizan el rastreo con radioyodo e indetectables los niveles séricos de tiroglobulina) se obtienen con dosis acumuladas inferiores a los 600 mCi (22 GBq). Este sería el valor establecido por varios trabajos como límite a partir en que se incrementa el riesgo de leucemia<sup>(6)</sup>.

Así, los pacientes que han recibido una dosis acumulada superior a este valor y que presentan captación en el rastreo corporal deben ser tratados de manera individualizada, evaluando los riesgos y beneficios, pudiendo adoptar una opción de “esperar y ver” en casos en que los pacientes estén estabilizados.

## Tratamiento empírico

Como tratamiento empírico se ha definido la utilización del radioyodo en casos de pacientes con elevación de tiroglobulina con rastreos corporales negativos. Actual-

mente estos pacientes tienen indicación de PET/CT, que ayudará en la mayoría de casos a localizar la enfermedad y dirigir al paciente hacia otras terapias.

El fundamento de este tratamiento empírico era que las dosis más altas facilitarían la visualización de las lesiones respecto de la dosis de rastreo. En la literatura hay muchas series de casos, con resultados bastante dispares.

La guía de la Asociación Americana del Tiroides (ATA) recomienda esta terapia empírica, con dosis altas, en pacientes con elevación de tiroglobulina tras estimulación (deprivación o rTSH) o niveles crecientes de la misma. En el caso de que el rastreo postterapia sea negativo, no se recomiendan más tratamientos, salvo si se documenta respuesta significativa de los valores de tiroglobulina. En este caso podría administrarse una nueva dosis de <sup>131</sup>I(2).

## Bibliografía

1. Pacini F, Castagna MG. Approach to an treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med Clin N Am* 2012; (96):369-83.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1.167-214.
3. Luster M, Häscheid H, Freudenberg LS, Verburg. Radio-iodine therapy of metastatic lesions of differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(suppl. 6):21-9.
4. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Practice & Research Clin Endocrinology & Metabolism* 2008; 22(6):989-1.007.
5. Zannoti-Fregonara P, Hindié E, Toubert ME, Rubello D. What role for recombinant human TSH in the treatment of metastatic thyroid cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:883-5.
6. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocrine Reviews* 2013; 34:439-55.
7. Middendorp M, Grünwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2010; 40:145-52.
8. Durante C, Haddy N, Baudin S, Lebolleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radio-iodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2.892-9.
9. Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Hasse-Lazar K, Szpak-Ulczoek S, Zbigniew P, Kukulska A, et al. 13-cis-retinoic acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-functional metastatic thyroid cancer: a single center, 53 patients phase 2 study. *Thyroid Research* 2009.

10. Lassman M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EAMN Dosimetry Committee. EAMN dosimetry committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bonemarrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1.405-12.
11. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassman, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radio-iodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10):1.941-59.
12. Reiners C. Radioiodinetherapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when no to treat? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:939-42.

# Tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica resistente a radioyodo

**Dr. Ricard Mesía Nin**  
**Dra. Miren Taberna Sanz**  
**Dra. Silvia Vázquez Fernández**

*Institut Català d'Oncologia - L'Hospitalet*

## Introducción

Los regímenes de tratamiento actuales para el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) son muy efectivos en la mayor parte de los pacientes. Sin embargo, un 10-15% de los pacientes van a presentar una recidiva. La tasa de recidiva llega al 20-30% en los pacientes mayores, en aquellos con tumores de más de 4 cm de diámetro y en aquellos en los que el tumor sobrepasa el tiroides o se presentan con metástasis ganglionares. Además, un 5% de los CDT se manifiestan con metástasis desde el debut. La tasa de supervivencia de los pacientes metastásicos que mantienen afinidad por el radioyodo ( $^{131}\text{I}$ ) es aproximadamente del 60% a los 10 años. Sin embargo, entre un 20-50% de pacientes con tumores recurrentes o metastásicos acabarán desarrollando resistencia al  $^{131}\text{I}$ . Este grupo de pacientes verá mermada su supervivencia global hasta caer por debajo del 15% a los 10 años y suelen ser los pacientes con mayor número de complicaciones y visitas al hospital, de ahí la importancia de avanzar en la investigación de nuevas estrategias terapéuticas que intenten mejorar su supervivencia y sobre todo su sintomatología y su calidad de vida<sup>(1)</sup>.

En el capítulo anterior (tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica sensible a radioyodo) ya se ha hablado de la refractariedad al radioyodo. Sin embargo, no existe una clara definición de enfermedad refractaria al  $^{131}\text{I}$ ; se está realizando un esfuerzo para definir esta situación clave para considerar nuevas estrategias terapéuticas específicas. Así, se suele considerar enfermedad yodo-resistente<sup>(2)</sup> cuando la enfermedad metastásica no incorpora el yodo desde un inicio, cuando las lesiones tumorales pierden la capacidad de incorporarlo durante tratamientos sucesivos, cuando existe alguna lesión tumoral que no incorpora  $^{131}\text{I}$  tras un tratamiento a pesar de que otras sí lo incorporan, cuando existe crecimiento tumoral a pesar de ese tratamiento, cuando la enfermedad tiroidea es irreseccable o bien cuando se ha alcanzado una dosis acumulada de  $^{131}\text{I} \geq 600$  mCi. La captación de

una lesión por FDG-PET-scan es indicativa de un tumor más indiferenciado con menor incorporación de yodo y posible yodo-resistencia. La comparación de las imágenes del rastreo con radioyodo y las del FDG-PET ayudarán a la definición de yodo-resistencia.

## Tratamiento local

Ante un diagnóstico de recurrencia locorregional o metastásica, incluso en situaciones de resistencia a  $^{131}\text{I}$  deberá plantearse en un comité multidisciplinar la posibilidad de un rescate mediante un tratamiento local, la cirugía o, en menor medida, la radioterapia. Se indicará un tratamiento local en caso de enfermedad oligometastásica o cuando exista una única lesión en franca progresión, o bien que por su localización pueda comprometer la supervivencia del paciente. Sería el caso de lesiones cerebrales, ganglionares o pulmonares que comprometan el árbol respiratorio, el sistema digestivo o la circulación por grandes vasos. A veces, en situaciones de compresión de la vía aérea, digestiva o vascular en las que no se puede realizar un tratamiento con cirugía o radioterapia, puede estar indicada la colocación de una prótesis endoluminal o *stent* para preservar dicha vía, previo al inicio de un tratamiento sistémico.

## Tratamiento sistémico

Los pacientes yodo-resistentes no candidatos a un tratamiento local van a suponer un importante reto terapéutico. Cuando se ha descartado la posibilidad de un tratamiento local podremos indicar la utilización de un tratamiento sistémico.

El primer fármaco aprobado para el cáncer de tiroides avanzado fue la doxorubicina. Esta quimioterapia, sola o en combinación con otros citotóxicos, se ha estado utilizando sin observar respuestas objetivas y sin impacto en la supervivencia de los pacientes.

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que actúa sobre BRAF, VEGFR(1, 2), RET, RET/PTC3 y cKIT(3), con efecto antitumoral y antiangiogénico observado en varios tipos tumorales. En los últimos 10 años se ha estudiado su eficacia en cáncer de tiroides, demostrando una actividad prometedora en varios estudios fase II(4-8). El estudio DECISION fase III regulatorio de sorafenib en CDT (papilar, folicular, pobremente diferenciado y Hürtle) refractario a radioyodo ha demostrado la eficacia de sorafenib en esta población de pacientes incrementando su supervivencia y, por lo tanto, consiguiendo la aprobación por parte de las agencias regulatorias (FDA, EMA, AEMPS)

para el tratamiento de pacientes con CDT avanzado o metastásico con criterios de refractariedad al yodo radioactivo.

El manejo del cáncer de tiroides debe realizarse en el contexto de un comité multidisciplinar, y esta discusión adquiere una relevancia aún más importante en la situación de refractariedad al radioyodo. Antes del inicio del tratamiento con sorafenib, el comité multidisciplinar debe evaluar los criterios que definen la refractariedad al yodo radioactivo tanto para evitar el inicio de sorafenib antes de lo necesario como para evitar el sobretratamiento con radioyodo en caso de refractariedad, ya que aumenta el riesgo de complicaciones a largo plazo, como la fibrosis pulmonar o los síndromes mielodisplásicos y leucemias. Una vez catalogado el tumor como refractario al radioyodo y descartadas las técnicas locoregionales o rescates quirúrgicos, el tratamiento con sorafenib está indicado. Los pacientes candidatos al tratamiento deben seguir el perfil de pacientes incluidos en el estudio DECISION, que, añadido a los criterios de refractariedad al radioyodo y del tipo histológico, deben ser pacientes en progresión por criterios RECIST en los últimos 14 meses de seguimiento. No existen otros biomarcadores predictivos de respuesta a sorafenib, por lo que todos los pacientes serán potencialmente candidatos al tratamiento independientemente de los síntomas basales, la carga de enfermedad, la velocidad de crecimiento o los marcadores moleculares, como BRAF o RAS. La prescripción del tratamiento debe realizarse en centros expertos en el cáncer de tiroides y por profesionales con experiencia en el manejo de la enfermedad y de los tratamientos oncológicos, ya que el éxito del tratamiento depende en gran parte del manejo óptimo de la toxicidad relacionada con sorafenib, que permita mantener la intensidad de dosis, y un tratamiento prolongado que garantice la máxima supervivencia de los pacientes con la mínima repercusión en la calidad de vida.

## Perspectivas de futuro: inhibidores de MEK y mTOR

Como hemos dicho, la vía MAPK juega un papel importante en el funcionamiento de la célula tiroidea. Suelen ser mutaciones activantes (BRAF, RAS, RET...) de esta vía las que producirán una inhibición de los genes encargados de la síntesis de las hormonas tiroideas y de la bomba sodio/yodo, que es la mayor determinante de la incorporación del yodo a las células cancerosas tiroideas, provocando la yodo-resistencia. Varios estudios han evaluado diferentes estrategias para conseguir "rediferenciar" aquellos tumores yodo-resistentes para poder volverse a beneficiar de <sup>131</sup>I. Así, se han probado con escaso beneficio los retinoides y el litio. Sin embargo, en estudios en ratones se ha observado que cuando se expresa una mutación de BRAF, las células cancerosas no son capaces de concentrar radioyodo, mientras que cuando se logra inhibir la se-

ñal de BRAF en estas células, los tumores vuelven a tener afinidad por el yodo<sup>(9)</sup>. Un estudio piloto usando selumetinib<sup>(10)</sup>, un inhibidor de MEK 1/2 (molécula situada por detrás de MAPK en esta vía de señales), ya demostró mejorar la incorporación de <sup>131</sup>I en el CDT, sobre todo en aquellos con mutación de RAS, e inducir respuesta tumoral tras la nueva administración de radioyodo (cuatro de cinco pacientes con mutación de NRAS obtuvieron una respuesta parcial y el otro paciente consiguió estabilización clínica). Sin embargo, en los pacientes incluidos con mutaciones de BRAF no se produce de forma tan clara esta “rediferenciación”, se desconocen los motivos. Sin embargo, un nuevo estudio piloto presentado en ASCO-2013 investigó la posibilidad de revertir la yodo-resistencia de estos tumores (objetivo principal del estudio) utilizando un inhibidor de BRAF como dabrafenib durante 4 semanas<sup>(11)</sup>. Se incluyeron nueve pacientes y se consiguió revertir la yodo-resistencia en cinco, uno de los cuales consiguió una remisión completa de la enfermedad y otros dos se estabilizaron. Estamos, por tanto, ante una interesante nueva línea terapéutica en investigación.

Los inhibidores mTOR también se han probado en CDT yodo-resistente; mTOR es una diana susceptible de inhibición, ya que en ella confluyen las vías RET/PTC, RAS y BRAF. En un estudio fase II, everolimus<sup>(12)</sup> consiguió estabilización de la enfermedad > 6 meses en el 58% de los pacientes. La asociación de everolimus y sorafenib<sup>(13)</sup> se mostró mucho más activa, con un 47% de respuestas parciales y un 42% de estabilizaciones. Curiosamente, los subtipos más beneficiados podrán ser los carcinomas de células de Hürthle.

La investigación debe seguir su curso, investigando ya como rescatar a los pacientes que fallen al tratamiento con sorafenib.

## Bibliografía

1. Durante C, Haddy N, Baudin E, y col. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2.892-9.
2. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5):356-8.
3. Gottlieb JA, Hill CS. Chemotherapy of thyroid cancer with Adriamycin: Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974; 290:193-7.
4. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1; 27(10):1.675-84.
5. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008 Oct 10; 26(29):4.714-9.

6. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol* 2012 Nov; 167(5):643-50.
7. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol*. 2011 Aug; 165(2):315-22.
8. Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012 Apr 10; 19(2):209-16.
9. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer E, y col. Re-differentiation of radioiodine refractory BRAF-V600E-mutant papillary thyroid carcinoma with dabrafenid. A pilot study. *Proc ASCO* 2013; abstract 6.025.
10. Ho AL, Ravinder KG, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radiiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:623-32.
11. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, y col. Small-molecule MAPK inhibitors restores radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest* 2011; 121:4.700-11.
12. Lorch JH, Busaidy N, Ruan TR, y col. A phase II study of everolimus in patients with aggressive RAI refractory thyroid cancer. *Proc ASCO-2013*; abstract 6.023.
13. Sherman EJ, Ho AL, Matthew GF, et al. A phase II study evaluating the combination of everolimus and sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Proc ASCO-2013*; abstract 6.024.





# Coordinación y derivación entre niveles asistenciales: Atención Primaria y Atención Especializada

**Dr. José Muñoz Márquez**

*Especialista en Medicina de Familia. CAP de La Seu d'Urgell, Lleida.  
Grupo de Trabajo de Tiroides de la SEMG*

## Introducción

La detección del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) está aumentando gracias al empleo cada vez mayor en todos los ámbitos asistenciales, incluida la Atención Primaria (AP), de la ecografía de alta resolución, auxiliada por la citología, tras punción y aspiración con aguja fina (PAAF), como medio de ayuda al diagnóstico clínico, los cuales detectan cánceres que, en otras circunstancias, no serían identificados.

La glándula tiroides puede presentar una serie de enfermedades de distinta naturaleza, pero para fines prácticos se distinguen:

- Aquellas que alteran su forma o su nivel de función.
- Las neoplásicas, entre las que destacan por su frecuencia los cánceres diferenciados (que engloban al cáncer papilar y al cáncer folicular), que se originan en las células foliculares del tiroides. Con menor frecuencia aparece el cáncer medular (que proviene de las células parafoliculares). Afortunadamente es una rareza el cáncer anaplásico o indiferenciado, que también proviene de la estirpe folicular y cuyo pronóstico es ominoso (tabla 1).

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia endocrina más común, y habitualmente suele presentarse como un nódulo tiroideo asintomático, con menor frecuencia lo encontramos como un carcinoma asociado a un bocio multinodular (BMN), y ocasionalmente debuta con manifiestas adenopatías metastásicas cervicales, sin tumor primario evidente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el 90-95% de los nódulos tiroideos son benignos, por lo que la sobreactuación sobre ellos puede generar más riesgos que beneficios<sup>(1)</sup>. Así pues, a pesar de que el CT lo detectamos

en un nódulo, estos suelen ser benignos en la mayoría de los casos, ya que solo se detectan células malignas en un 5% de los mismos.

**Tabla 1.**

Tipo de cáncer tiroideo	% de todos los cánceres de tiroides	Cambio en la incidencia en los últimos 30 años	Cambio en la mortalidad en los últimos 30 años	Mortalidad
Papilar	85%	Aumentó 3 veces	Sin cambios	1-2% a los 20 años
Folicular	11%	Sin cambios	Sin cambios	10-20% a los 10 años
Medular	3%	Sin cambios	Sin cambios	25-50% a los 10 años
Anaplásico	1%	Sin cambios	Sin cambios	90% al año

Este tipo de cáncer es más frecuente en mujeres que en hombres (10:1)<sup>(2)</sup>, su prevalencia aumenta con la edad (sobre todo en el grupo de edad comprendido entre los 45-50 años) y la exposición a radiaciones. El déficit de yodo se ha asociado con la presencia de cáncer papilar en algunos estudios. El pilar del tratamiento es la cirugía, especialmente en el caso del cáncer diferenciado y el cáncer medular.

En el caso del crecimiento tiroideo (bocio), no es rara la presencia de múltiples nódulos (BMN); no obstante, un nódulo dominante, por su tamaño o por su consistencia (muy dura), sugiere malignidad asociada y debe ser sometido a estudio ecográfico cuidadoso, incluyendo los ganglios regionales, si bien, en el BMN el riesgo de malignidad es similar al de otros nódulos, independientemente del tamaño. De modo independiente, además de los datos clínicos, las características ecográficas de cualquier nódulo tiroideo también orientan hacia la sospecha de malignidad. Raramente encontramos tumores localmente avanzados y que pueden cursar con disfonía, disfagia, disnea o esputo hemoptoico, y evidentemente, la presencia de estos datos elevan la sospecha de malignidad.

Antiguamente, era frecuente que los CT se encontrasen por palpación, en pacientes con nódulos tiroideos mayores de 20 mm (4-8% de los mismos), que en ocasiones se presentaban como una tumoración visible o incluso causante de

síntomas de compresión cervical, realizándose el diagnóstico mediante biopsia. Sin embargo, en la actualidad, el manejo de la ecografía diagnóstica cada vez por mayor número de profesionales de la medicina ha contribuido al hallazgo, a veces de forma incidental, de nódulos tiroideos en el 20-67% de los pacientes, de los cuales casi 3/4 partes son menores de 15 mm<sup>(3)</sup>.

## Evaluación del paciente por el médico de Atención Primaria (MAP)

Operativamente, se define como *nódulo tiroideo* a una lesión bien definida dentro del tiroides (que puede ser palpable) y ecográficamente distinta del tejido tiroideo adyacente<sup>(4)</sup>. En general, la etiología benigna más frecuente suele ser un adenoma folicular que no raramente tiene componentes parcialmente quísticos, mientras que el hallazgo de malignidad más habitual corresponde a un carcinoma papilar<sup>(5)</sup>.

A los pacientes a los que se les detecte un nódulo:

- Se les realizará una cuidadosa historia clínica enfocada a factores de riesgo, como antecedentes de radiación o historia familiar de tumores tiroideos, sobre todo si tienen documentado un cáncer medular. También debe descartarse la presencia de síndromes familiares asociados a carcinoma de colon.
- La exploración física se orientará a la evaluación del tiroides y a la búsqueda de ganglios regionales aumentados de tamaño.
- Es muy conveniente realizar el estudio ecográfico, ya sea porque lo utilicemos directamente o enviando al paciente al servicio de radiodiagnóstico de referencia.
- La determinación de tirotrópina puede ser de utilidad (ver apartado "Actitud ante un nódulo tiroideo" para más detalles del proceso diagnóstico).

El 99% de los pacientes con carcinoma papilar de pequeño tamaño (< 15-20 mm), sin antecedentes personales o familiares de CT, que no han estado expuestos a radiación y sin evidencia de invasión extraglandular en la ecografía, se consideran de bajo riesgo de progresión y la probabilidad de que mueran por esta causa en los siguientes 20 años es escasa.

## ¿A qué pacientes debemos derivar a endocrinología o UPT para completar estudio?

El criterio de derivación debe ser la sospecha o hallazgo clínico en la exploración de un nódulo tiroideo y dependerá del contexto de su encuentro. Así derivaremos:

### ■ Bocio multinodular:

- Que no haya sido estudiado.
- En el que encontremos un nódulo dominante o un crecimiento rápido.
- Que a la palpación encontremos una consistencia dura, casi pétreo, o cambio de consistencia en un nódulo conocido.

### ■ Todo paciente con nódulo tiroideo palpable no estudiado.

### ■ Pacientes en los que, tras realizarle una ecografía tiroidea, encontremos (signos ecográficos de sospecha):

- Nódulos tiroideos  $\geq 10$  mm sólidos, hipoecogénicos.
- Nódulos  $\geq 5$  mm, sólidos, hipoecogénicos, que presenten al menos una de las siguientes características (que sugieren malignidad):
  - Márgenes infiltrantes, nodulares mal definidos o microlobulados.
  - Calcificaciones, ya sean microcalcificaciones, o calcificaciones centrales.
  - Vascularización central (y no periférica).
  - Halo periférico incompleto o grueso.
  - Antecedentes familiares de CT.
  - Antecedentes de haber estado expuestos a una radiación importante en cabeza o cuello.

## Bibliografía

1. Gómez Sáez JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2010; 57(8):370-5.

2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1968; 69:537-340.
3. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:187-203.
4. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:707-35.
5. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1.764-71.
6. Fernández-García JC, et al. Diagnostic and functional structure of a high-resolution thyroid nodule clinic. *Endocrinol Nutr* 2013 Dec 18 (in press).
7. Cipollini M, et al. TPO genetic variants and risk of differentiated thyroid carcinoma in two European populations. *Int J Cancer* 2013 Dec 15; 133(12):2.843-51.



## Test de evaluación para acreditación

pautas de actuación y seguimiento en cáncer diferenciado de tiroides es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

**<http://formacion.ffomc.org>**

La evaluación se compone de 20 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

**<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>**



