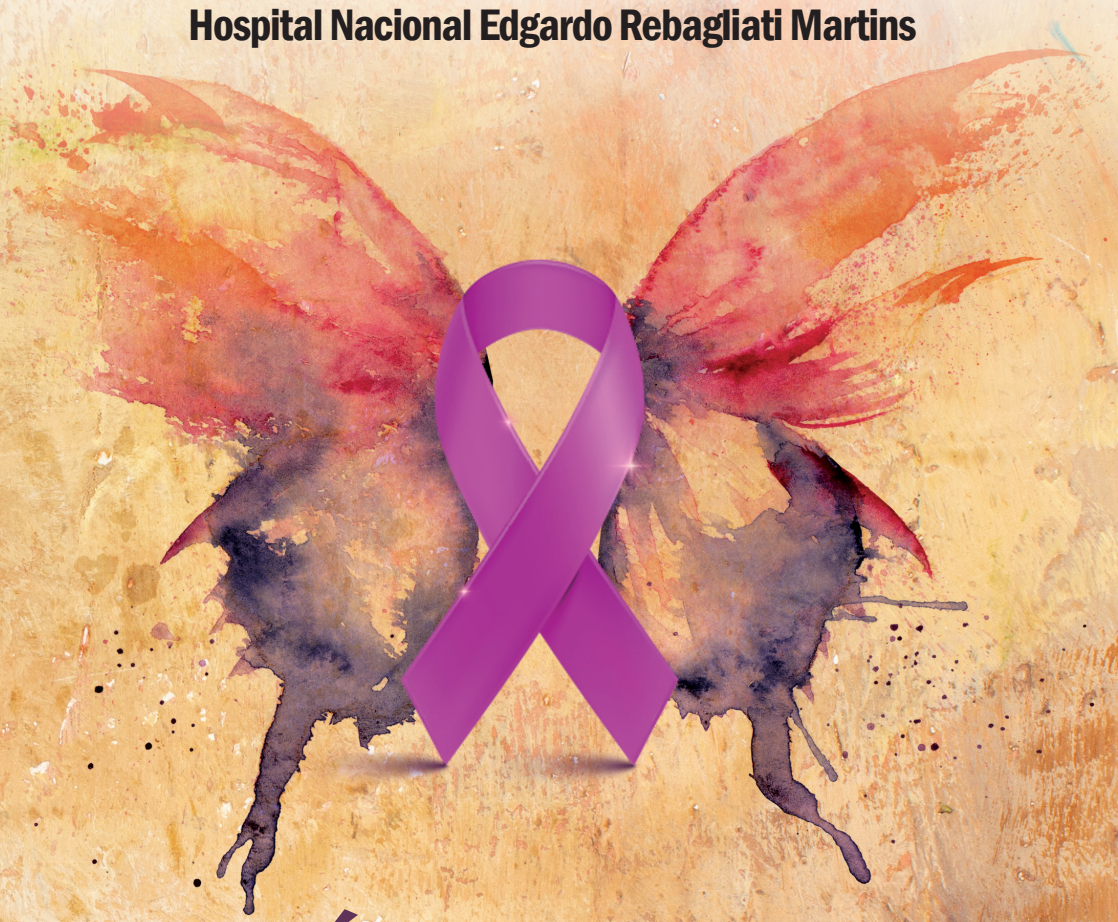
Servicio de Endocrinología
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins



CÁNCER DE TIROIDES

TÓPICOS SELECTOS

En memoria del doctor Alfredo Pohl Torres

Editores
José Luis Paz-Ibarra
Susana Tara-Britto
Nancy Uribe-Tejeda

COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ
FONDO EDITORIAL COMUNICACIONAL

CÁNCER DE TIROIDES

TÓPICOS SELECTOS

En memoria del doctor Alfredo Pohl Torres

CÁNCER DE TIROIDES

TÓPICOS SELECTOS

En memoria del doctor Alfredo Pohl Torres

Servicio de Endocrinología
Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins

Editores

José Luis Paz-Ibarra
Susana Tara-Britto
Nancy Uribe-Tejeda

FONDO EDITORIAL COMUNICACIONAL

CÁNCER DE TIROIDES
TÓPICOS SELECTOS
En memoria del doctor Alfredo Pohl Torres

Autor
Servicio de Endocrinología
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Editado por:
Fondo Editorial Comunicacional
Colegio Médico del Perú
Malecon de la Reserva 791
Miraflores. Lima, Perú
Telef. 213-1400

1.ª edición
Mayo de 2022

HECHO EL DEPÓSITO LEGAL EN
LA BIBLIOTECA NACIONAL DEL PERÚ N.° 2022-04335.

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

Asesoría editorial
REP S.A.C.
Miguel de Cervantes 485-502
San Isidro
jcandiotti@revistasespecializadas.com
999-658531

Impresión
Mayo de 2022
Talleres gráficos de REP S.A.C.
Emilio Althaus 355, Lima 14, Perú
999-658531

COMITÉ EJECUTIVO NACIONAL
PERÍODO 2022-2024

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

DECANOS DE LOS CONSEJOS REGIONALES DEL COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

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

FONDO EDITORIAL COMUNICACIONAL

Dr. CIRO MAGUIÑA VARGAS

Director del FEC
Médico infectólogo tropicalista dermatólogo
Univesidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
Académico de número, Academia Nacional de Medicina

Dr. JORGE GONZÁLEZ MENDOZA

Secretario del FEC
Médico infectólogo
Moderador, Programa para la Monitorización de Enfermedades Emergentes (ProMED) Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas

Dr. RICARDO IVÁN ÁLVAREZ CARRASCO

Miembro del FEC
Instituto Nacional Materno Perinatal
Asociación Médica Peruana de Patología Clínica
Academia Panamericana de Historia de la Medicina
Asociación de Historia de la Medicina Peruana

Dr. OSCAR PAMO REYNA

Miembro del FEC
Médico internista del Hospital Nacional Arzobispo Loayza
Miembro del FEC
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Académico de número, Academia Nacional de Medicina

Dr. ALBERTO EMILIO ZOLEZZI FRANCIS

Director del Comité Editorial de la Revista Acta Médica Peruana
Miembro del FEC
Médico gastroenterólogo
Hospital Nacional María Auxiliadora
Univesidad Ricardo Palma

Dr. HORACIO VARGAS MURGA

Miembro del FEC
Médico psiquiatra
Docente principal de la UPCH
Médico asistente
Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi

Presentación

El Fondo Editorial Comunicacional del CMP (FEC) se complace en presentar esta importante obra del servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, bajo la dirección editorial del doctor José Luis Paz-Ibarra.

Esta valiosa obra, titulada Cáncer de tiroides Tópicos Selectos, en memoria del doctor Alfredo Pohl Torres, cuenta con el auspicio editorial y el financiamiento del FEC y el CMP.

La presente obra de los médicos endocrinólogos del servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins permite que los médicos en general se familiaricen con los avances en la epidemiología, la clasificación, el diagnóstico y la terapéutica del cáncer de tiroides. Este es el gran aporte de este texto.

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

Raúl Urquizo Aréstegui
Decano nacional
Colegio Médico del Perú

Ciro Maguiña Vargas
Director
Fondo Editorial Comunicacional del CMP

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

Curso
Tópicos selectos de cáncer de tiroides en memoria del doctor Alfredo Pohl Torres

Comité organizador

Dra. Susana Tara Britto

Jefa de departamento de Especialidades Médicas del HNERM

Dra. Nancy Uribe Tejeda

Jefa de servicio de Endocrinología del HNERM

Dr. José Luis Paz Ibarra

Dra. Carolina Salas Rodríguez

Dr. Víctor García Ruiz

Dra. Natalia Awramiszyn Fernández

Dr. Jorge Merchán Pinto

(Médicos endocrinólogos del HNERM)

Dr. Fernando Quinto Reyes

Dr. Julio Álvarez Gamero

Dra. Lourdes Trujillo Aguirre

Dra. Guadalupe Ruiz Huaranga

Dra. Karina Portillo Flores

(Médicos residentes de Endocrinología del HNERM)

Editores

José Luis Paz-Ibarra

Susana Tara-Britto

Nancy Uribe-Tejeda

Editores asociados

Julio César Álvarez-Gamero

Guadalupe Ruiz-Huaranga

Karina Portillo-Flores

Autores

Alatrista-García, César
Endocrinólogo.
Médico especialista del Programa Padomi - Essalud.
csaralat@gmail.com

Álvarez-Gamero, Julio César
Médico residente de Endocrinología Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.
juliocesar.alvarezg@gmail.com

Awramiszyn-Fernández, Natalia
Endocrinóloga.
Hospital Edgardo Rebagliati Martins y Clínica internacional.
nat.aw25@hotmail.com

Céspedes-Paullo, Leonidas
Médico nuclear.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
leoraulcespedes@hotmail.com

Churampi-López, María
Endocrinóloga.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
mchurampilopez@yahoo.es

García-Ruiz, Víctor Raúl
Endocrinólogo.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
victor.garcia19@unmsm.edu.pe

Garrido-Carrasco, Elizabeth
Endocrinóloga.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
garridoea1@gmail.com

Paz-Ibarra, José Luis
Endocrinólogo.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
Profesor asociado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
jose.paz1@unmsm.edu.pe

Pino-Godoy, Pavel
Cirujano de cabeza y cuello.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
pavelpino@hotmail.com

Portillo-Flores, Karina
Médico residente de Endocrinología Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
karinaportilloflores92@gmail.com

Quiroz-Morán, Sandra
Radioterapeuta.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
sandraq16@gmail.com

Ruiz-Huaranga, Guadalupe
Médico residente de Endocrinología Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.
guadaluperuizh200194.gr@gmail.com

Salas-Rodríguez, Carolina
Endocrinóloga.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y Clínica Sanna.
karolyna_sr15@hotmail.com

Siura-Trevejo, Gerson
Endocrinólogo.
Médico especialista del Programa Padomi - Essalud.
gersonsiura@gmail.com

Somocurcio-Peralta, José
Anatomo-patólogo.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
Profesor asociado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
jsomocurcio@yahoo.es

Suárez-Rojas, Jacsel
Endocrinólogo.
Hospital Santa Rosa.
jacsel.suarez@gmail.com

Tara-Britto, Susana
Endocrinóloga.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
susaltb@gmail.com

Teruya-Gibu, Alberto
Endocrinólogo.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
a.teruya.gibu@gmail.com

Ticona-Castro, Miguel
Oncólogo médico.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
Coordinador de la unidad de Cáncer de Cabeza y Cuello, Sarcomas y Tumores del Sistema Nervioso Central del servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
miguel.ticona@alumni-upch.edu.pe

Uribe-Tejeda, Nancy
Endocrinóloga.
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
nancy_uribet@yahoo.es

Vargas-Díaz, Juan Guillermo
Cirujano de cabeza y cuello.
Exjefe del departamento de Cirugía de Cabeza, Cuello y Máxilo-facial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
juagiva@hotmail.com

Contenido

Prólogo 15
Sandro Corigliano-Carrillo

Prefacio 17
Nancy Uribe-Tejeda

Reseña biográfica del doctor Alfredo Pohl Torres 19
Susana Tara-Britto

Reseña del servicio de Endocrinología del HNERM 21
José Luis Paz-Ibarra

1 Evolución del manejo del cáncer de tiroides en el HNERM 31
Susana Tara- Britto

2 Epidemiología y clasificación del cáncer de tiroides 37
Juan Guillermo Vargas-Díaz; Guadalupe Ruiz-Huaranga

3 Factores de riesgo asociados con el cáncer de tiroides 41
Nancy Uribe-Tejeda; Guadalupe Ruiz-Huaranga

4 Estudio patológico del cáncer diferenciado de tiroides Diferencias entre TNM-7 vs. TNM-8 45
José Somocurcio-Peralta; Julio Álvarez-Gamero

5 La ecografía y la elastografía en el nódulo tiroideo y el cáncer diferenciado de tiroides 55
Alberto Teruya-Gibu

6 Controversias en el tratamiento del microcarcinoma papilar de tiroides 61
Víctor Raúl García-Ruiz

7 Yodo radiactivo (I-131) en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides 65
Elizabeth Garrido-Carrasco

8 Segunda neoplasia maligna primaria en el paciente con cáncer diferenciado de tiroides 71
Gerson Siura-Trevejo; Karina Portillo-Flores

9 **Rol actual de la terapia supresiva en el cáncer diferenciado de tiroides** 73
José Luis Paz-Ibarra

10 **Dinámica de los anticuerpos antitiroglobulina en el cáncer diferenciado de tiroides** 79
Carolina Salas-Rodríguez

11 **Terapia no quirúrgica en la recidiva del cáncer diferenciado de tiroides** 83
María Churampi-López

12 **Cáncer de tiroides durante la gestación** 87
Natalia Awramiszyn-Fernández

13 **Enfermedad de Graves y cáncer de tiroides** 91
César Alatrista-García

14 **Evaluación del cáncer de tiroides con base en los criterios RECIST y PERCIST** 95
Leónidas Céspedes-Paullo

15 **Factores relacionados a la respuesta a IMTC en el cáncer de tiroides refractario a radioyodo** 99
José Luis Paz-Ibarra

16 **Retos en el manejo de las metástasis óseas del cáncer diferenciado de tiroides** 111
Sandra Quiroz-Morán

17 **Marcadores moleculares en el tratamiento del cáncer anaplásico de tiroides** 117
Miguel Ticona-Castro

18 **Manejo quirúrgico del cáncer anaplásico de tiroides** 121
Pavel Pino-Godoy

19 **Cáncer de tiroides durante la pandemia de covid-19** 125
Jacsel Suárez-Rojas

Prólogo

Agradezco profundamente la invitación para escribir estas líneas que introducen al Libro Memoria del curso de cáncer de tiroides: Tópicos selectos en cáncer de tiroides, en recuerdo y homenaje al destacado Maestro don Alfredo Pohl Torres, con quien tuve la suerte de compartir el interés por la Tiroidología. Me sentía muy honrado cada vez que él tenía a bien invitarme a dar alguna clase, discutir algún tema o hacer algún aporte, por ejemplo, para el buen discurrir de las actividades de la Sociedad Peruana de Endocrinología, de la que fue un distinguido miembro, siempre con interés académico, total desprendimiento personal y el interés de que las nuevas generaciones tuvieran el conocimiento y las destrezas adecuadas para realizar una labor médica eficiente, de acuerdo al avance científico.

Es muy justo homenajearlo con la realización de un curso, que es una labor que él tenía la costumbre de hacer durante tantas décadas. Es muy representativo que esta actividad haya sido pensada y ejecutada por varias de las generaciones de endocrinólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), que le deben gran parte de su formación y que congregue además a otros destacados especialistas en tiroides, dígase en el campo de la cirugía, patología, medicina nuclear, radioterapia y oncología. Don Alfredo estaría orgulloso de este enfoque multidisciplinario que permite reunir mayor conocimiento y perfilar destrezas en beneficio del manejo de los pacientes que tanto aprecio y agradecimiento solían tener por él. Y no sería justo dejar de mencionar su trabajo pionero, no solo en el campo de tiroides, sino también por ejemplo en medicina nuclear.

Es por lo anterior, de especial importancia las reseñas del doctor Pohl y del servicio de Endocrinología del HNERM, así como la evolución en el tiempo del diagnóstico, seguimiento y manejo de cáncer de tiroides con las que se inicia este Libro Memoria. La información brindada es inspiradora para todo profesional médico que tenga la oportunidad de leerlas. Conocer la historia no solo hace justicia si no que facilita la realización de buenas empresas.

En este curso se ha desarrollado a profundidad y con especial puesta al día, los temas relacionados al conocimiento de la neoplasia maligna de tiroides.

Es muy interesante revisar la epidemiología de la enfermedad que da una idea de su frecuencia e importancia, siendo la neoplasia endocrina de mayor prevalencia. Es importante notar que los métodos auxiliares de diagnóstico utilizados en distintas especialidades médicas llevan muchas veces al hallazgo incidental de la condición. La edad del paciente, el tipo y diferenciación celular y la extensión y multicentricidad de las lesiones constituyen importantes criterios de diagnóstico.

Se revisa los factores de riesgo para la aparición del cáncer de tiroides. Es muy interesante notar como suele aparecer más temprano en la vida que otras condiciones neoplásicas, la importancia del efecto estrogénico, el sobrepeso y la obesidad, la variación en el consumo de yodo y la etnia, además de la consabida exposición a la radiación.

El adecuado uso de la anatomía patológica constituye en esta entidad una poderosa herramienta, desde el estudio diagnóstico con la adecuada interpretación de la citología tras la biopsia por aspiración de nódulos tiroideos, que permite decidir un adecuado manejo inicial que incluye la valoración y el enfrentamiento quirúrgico inicial. Luego de la cirugía, la adecuada interpretación de la histología

permite precisar el tipo de cáncer, su extensión en tamaño y hacia órganos vecinos y linfáticos. Toda esta información ayuda a decidir la conducta terapéutica y el pronóstico y la sobrevida.

Hay capítulos dedicados a los métodos de ayuda diagnóstica, de gran utilidad y que han alcanzado avances significativos en las últimas décadas. En este sentido, la ecografía de tiroides es particularmente importante en el diagnóstico y la toma de decisiones tanto al inicio, cuando se estudia un nódulo tiroideo, como medio para hacer biopsias por aspiración que determinarán si se trata de una neoplasia maligna y como seguimiento tras la cirugía tiroidea. La medicina nuclear juega un importante papel para el tratamiento y seguimiento, debiendo recordarse la labor pionera del doctor Pohl en este campo.

Los estudios por imágenes más modernos, de aparición reciente en el tiempo, son especialmente importantes en el seguimiento de la enfermedad de difícil evolución. Vale la pena, por eso, en esta obra revisar el capítulo de evaluación con base en los criterios RECIST y PERCIST para tumores sólidos, actualizados en los últimos años.

Es fundamental e irremplazable el papel de la cirugía de cabeza y cuello en el manejo de cáncer de tiroides. Por esto, se destaca aquí la correcta indicación quirúrgica según la sospecha de extensión en el estudio prequirúrgico, así como en las recidivas o formas inusuales de la enfermedad, entre ellas, el cáncer anaplásico.

Tras la cirugía y en las formas de neoplasia de evolución tórpida y complicada, el conocimiento adecuado del tipo, estadio y pronóstico de enfermedad permiten acceder a formas de tratamiento aún poco usadas en nuestro medio en el caso de tiroides. Por esto, es importante la revisión que se encuentra en este libro respecto a terapias alternativas o complementarias a la cirugía, por ejemplo, cuando los tumores son refractarios al tratamiento con yodo radioactivo, como los que involucran a los inhibidores de la tirosina cinasa.

Se toca temas controversiales o de actualidad, como por ejemplo lo relacionado al manejo de los microcarcinomas de tiroides, la necesidad y oportunidad del tratamiento supresivo con levotiroxina según el estadiaje y pronóstico de la enfermedad, la importancia de los anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento de la enfermedad, el manejo de la neoplasia en gestantes, en pacientes con otras enfermedades tiroideas o personas añosas o el tan actual manejo de cáncer de tiroides durante la pandemia de covid-19.

En un futuro, los marcadores moleculares, genéticos e inmunohistoquímicos permitirán, de seguro, prevenir y tratar la enfermedad individualmente, de acuerdo al requerimiento de cada paciente y, quizá, curar formas que ahora son de muy mal pronóstico. Lo revisado en este tema nos pone al día en su conocimiento.

Felicito a los organizadores del Curso y a los editores de su Libro Memoria y recomiendo leer detenidamente y tener luego como libro de consulta a esta completa revisión de cáncer de tiroides que, no tengo duda, redunda en la actualización y el mejor conocimiento de esta entidad.

Recordemos, siempre que echemos mano del libro, al doctor Alfredo Pohl Torres, quien tendría gran orgullo de ver cómo varias generaciones de distintas especialidades de su querido hospital trabajan conjuntamente y de acuerdo al conocimiento actual con su querido servicio de Endocrinología.

Sandro Corigliano Carrillo
Endocrinólogo de la Clínica Anglo Americana
Exprofesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado
de la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Past-presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología

Prefacio

Los médicos especialistas en Endocrinología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins presentamos este Libro Memoria del Curso de Cáncer de Tiroides: Tópicos Selectos de Cáncer de Tiroides, realizado como justo homenaje al doctor Alfredo Pohl Torres, maestro formador de muchas generaciones de endocrinólogos en la patología tiroidea, cuya brillante carrera profesional ha inspirado a muchos de sus alumnos a seguir sus pasos.

En la apertura de este libro, publicado bajo el título Cáncer de tiroides Tópicos Selectos, en memoria del doctor Alfredo Pohl Torres, se destaca la trayectoria profesional del doctor Pohl, fundador del servicio de Endocrinología, en 1962, y que un tiempo más tarde asumió la jefatura del mismo y dedicó su vida profesional a la tiroidología.

El texto reseña la labor de los médicos especialistas y los logros más resaltantes de los 59 años de vida del servicio de Endocrinología, el cual se ha mantenido a la vanguardia en exámenes diagnósticos y tratamientos especializados hasta la actualidad.

El libro pretende mantener al día al lector sobre los temas relacionados con el manejo del cáncer de tiroides. Por esto, se convocó a los más destacados especialistas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, que han dejado plasmado en texto sus conocimientos y sus copiosas experiencias. Todos ellos desarrollan desde hace años actividades asistenciales y académicas en el área de la patología tiroidea, y han participado en el manejo de casos clínicos de alta complejidad, producción científica y formación de nuevos especialistas.

Cada página de este libro los conducirá a una lectura desenvuelta de conocimientos científicos actualizados de principio a fin, con tópicos interesantes sobre el diagnóstico, tratamiento, controversias y avances sobre el cáncer de tiroides.

Nancy Uribe Tejeda
Jefa del servicio de Endocrinología
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Reseña biográfica del doctor Alfredo Pohl Torres

Susana Tara-Britto

"Somos lo que somos, por nuestros maestros"

No era raro verlo recorrer el hospital para visitar a sus pacientes, acompañado siempre por un séquito de residentes de la especialidad, ávidos por aprender del maestro. La exigencia a los residentes, dado sus ancestros germánicos, solo tenía par con el celo científico, la gentileza y acuciosidad con que examinaba a sus pacientes, mientras nos enseñaba desde semiología, fisiología y bioquímica hasta la base ética del ser una buena persona, para ser un buen médico.

De memoria fabulosa, ética a prueba de todo, y siempre abierto a los necesarios cambios que traía y seguirá trayendo el avance de la ciencia, fue nuestro maestro, el doctor Pohl. Recuerdo haberle hablado de la radioterapia con acelerador lineal que usaban en otros países para tratar el compromiso muscular en la oftalmopatía de Graves, le comenté en una visita que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) tenía dicho acelerador. Terminamos la visita y me dijo "Vamos al INEN" y llegamos para coordinar el primer tratamiento con acelerador lineal a un paciente de oftalmopatía de Graves del Perú, con excelentes resultados.

El doctor Gustavo Alfredo Pohl Torres nació en la ciudad de Huaraz (Áncash), el 20 de febrero de 1931, hijo de Félix Constantino Pohl Solís y de doña Inés Margarita Torres Villanueva. Hasta la edad de 10 años vivió en la ciudad de Caraz, luego se trasladó a Lima, para la conclusión de sus estudios en el Colegio Nacional Benemérito de la República Nuestra Señora de Guadalupe, donde siempre destacó en los estudios y los deportes. Ingresó a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en el año 1949, donde se graduó de médico cirujano, en el año 1958, año también en que se funda el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, conocido en ese entonces como "Hospital del Empleado".

Es invitado con un grupo de médicos para conformar equipos para atención de pacientes asegurados. Cuando el doctor Luis Fernández Cano funda el servicio de Endocrinología, tres años después, llega a conformar el primer equipo de especialistas de esta especialidad. Inmediatamente su interés científico lo lleva a escoger la Tiroidología dentro de las subespecialidades de esta especialidad.

En esos años, no se contaba con la especialidad de medicina nuclear en el Hospital Edgardo Rebagliati, por esto, el doctor Alfredo Pohl realiza un posgrado en Sao Paulo, Brasil, de 1958 a 1960, para convertirse en el pionero dentro del hospital en diagnosticar y tratar con radioyodo a los pacientes con patología tiroidea (hipertiroidismo y cáncer de tiroides). Siguiendo los pasos de su maestro, el doctor Francisco Javier Correa Miller, pionero en el uso de yodo radiactivo en el Perú.

Y era tal el respeto que tenía por sus maestros, que cuando le informé que había contestado una interconsulta en piso por el doctor Correa Miller, fue conmigo para saludarlo y enseñarme con cada gesto, el agradecimiento que se debe demostrar a los maestros.

Formó la unidad de Tiroides del servicio de Endocrinología con el doctor Humberto Calderón Andreu, su primer discípulo en la patología tiroidea. Esta Unidad lleva su nombre desde el 2004, y en ella se han formado muchos excelentes profesionales.

El doctor Alfredo Pohl también destacó en el campo de la docencia, no solo en pre-grado, si no que tuvo a su cargo la cátedra de Patología Tiroidea para alumnos de postgrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por varios años. Igualmente autorizó varias tesis en el campo de la tiroidología, organizó y participó como ponente en innumerables cursos de postgrado en el campo del hipotiroidismo y cáncer de tiroides. Por su trayectoria recibió innumerables premios de diferentes instituciones científicas, que recibía con la humildad que siempre lo caracterizó.

Casado con doña Isabel Etelvina Sánchez Arévalo, con quien conformaron una familia de muchos años y tuvieron un hijo, que sigue los pasos de su padre en la carrera de medicina humana, José Andres Pohl Sánchez.

Incansable lector, siempre bien enterado de la realidad nacional y con agudos comentarios sobre diferentes temas del acontecer nacional e internacional. Aficionado a los deportes ecuestres, especialmente la carrera de caballos, gozaba de la asistencia a hipódromos y eventos donde podía disfrutar de diversas competiciones.

Apasionado por la naturaleza, disfrutaba siempre de actividades familiares de excursionismo y montañismo.

Aunque el año 2004 dejó el hospital por cese, nunca faltó en el hospital, siempre preocupado por algún paciente o atento a alguna actividad científica, y dedicado a la docencia, la figura del doctor Alfredo Pohl ha dejado una huella imperecedera en todos sus discípulos, pacientes y en un gran hospital que albergó por varios años a una eminencia.

Reseña del servicio de Endocrinología del HNERM

José Paz-Ibarra

APORTE HISTÓRICO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

El servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) fue fundado el 16 de marzo de 1962. El doctor Luis Fernández Cano, el primer jefe de servicio, se formó como endocrinólogo en Boston, Estados Unidos (EE. UU.) e ingresó a trabajar al HNERM en 1959 como parte del servicio de Medicina Interna. Formaron parte del primer *staff* médico: el doctor Enrique Castro Aranda, como médico asistente, y el doctor Alfredo Pohl Torres como médico ayudante. El doctor Pohl realizó una especialización en tiroidología en Brasil y, posteriormente, asumió la jefatura del servicio.

En 1969 se incorporan varios médicos peruanos entrenados en EE. UU. como los doctores Julio Pardo (Johns Hopkins), Guillermo Cremer (Mayo Clinic), René Navarro (Henry Ford Hospital & Joslin Clinic) y Juan Coyotupa (UCLA). Algunos de ellos retornaron a EE. UU. y otros fundaron y/o formaron parte de otros servicios de Endocrinología en nuestro país.

Por el continuo contacto con EE. UU. se inició el programa de Residentado médico en Endocrinología. El doctor Oscar Quintana Pinto (1970) fue el primer residente del servicio de Endocrinología en convenio con la Universidad de Loma Linda, Miami, EE. UU.; el doctor Gerardo Valladares Alcalde fue el segundo residente del servicio.

El 18 de enero de 1973, el Consejo Nacional de la Universidad Peruana (Conup) autorizó a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) a implementar su Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana y a otorgar el título de especialista (Resolución 1226-73-Conup), que por primera vez se otorgaría en el Perú a nombre de la Nación, luego de terminar un riguroso programa de Residentado y capacitación especializada, siguiendo la "modalidad escolarizada". Es así como en 1975 se inició el programa de Residentado en Endocrinología en el HNERM con el doctor Humberto Calderón Andreu como primer residente del programa, seguido por la doctora Carmen Caycho Chumpitaz. El doctor Calderón posteriormente pasó a ser miembro del servicio de Endocrinología y entre sus áreas de interés estaban las enfermedades de la tiroides y las paratiroides.

Otros endocrinólogos que formaron parte del servicio y tuvieron entrenamiento en el extranjero fueron la doctora María Luisa Sáenz (*Hahneman Medical College*, Filadelfia) y el doctor José Benigno Peñaloza (*Universiteit Utrecht*, Holanda), ambos con una destacada y activa participación

en las sociedades científicas de la especialidad como fundadores y/o presidentes. La doctora María Sáenz en la Sociedad Peruana de Endocrinología (SPE) y el doctor José Peñaloza en la Sociedad Peruana de Endocrinología (SPE), Asociación Peruana de Diabetes (APDi) y la Asociación Peruana de Estudio de la Obesidad y Aterosclerosis (APOA).

Al inicio de sus funciones, al servicio de Endocrinología se le asignó cuatro camas en el piso 8-B, como unidad de hospitalización, que compartía ambiente con los servicios de Cardiología y de Gastroenterología. Asimismo, se le consignó un ambiente para atención en Consulta Externa, con tres turnos programados de lunes a sábado. En 1983, el servicio se instala en el actual Block E con tres ambientes para la atención en consulta externa y la unidad de hospitalización se trasladó del piso 8-B al 10-C (con 24 camas), luego al 2-C (27 camas), posteriormente otra vez al 10-C (24 camas) y, finalmente, al piso 4-A (24 camas). En la actualidad, y por motivos de emergencia nacional, debido a la pandemia por el SARS-CoV-2, el servicio se ha trasladado temporalmente al 12-A (20 camas).

Desde sus inicios, los miembros del servicio de Endocrinología han tenido una activa producción científica (publicación de trabajos de investigación en revistas nacionales e internacionales, autoría de libros y capítulos de libros de la especialidad), así como una activa participación en eventos nacionales e internacionales de la especialidad (autores de investigaciones originales, conferencistas, panelistas).

Pionero en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrinológicas en Perú

El servicio de Endocrinología del HNERM, desde su creación hasta la actualidad, ha sido pionero en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrinológicas a la vanguardia de la especialidad a nivel nacional.

A continuación, se destaca los siguientes hitos:

- Uso del radioyodo (I-131) en el estudio y manejo de las enfermedades tiroideas.

  Desde 1968, brinda atención a miles de pacientes asegurados.

  Doctor Alfredo Pohl, doctor Humberto Calderón, doctora Rosa Lissón.

  El trabajo realizado por el doctor Pohl durante su permanencia en el HNERM ameritó que la Unidad de Tiroides y Paratiroides lleve su nombre en la actualidad.

- Uso del radioinmunoanálisis (RIA) en la determinación de la concentración de hormonas en sangre y orina y la realización de pruebas dinámicas

  Desde 1972, convirtió al laboratorio de hormonas del HNERM en un referente a nivel nacional e internacional.

  Doctor Washington Rodríguez y doctor Oscar Quintana.

- Uso de insulinas de origen animal, luego humanas y, posteriormente, análogas.

  De igual manera, se implementó el uso de bombas de insulina (en 1986) en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 1 y la diabetes *mellitus* gestacional.

Se implementó el equipo multidisciplinario para el manejo de la diabetes *mellitus* (Unidad de Diabetes, 1994) y de la educación diabetológica, desde 1999, con la doctora Olga Núñez Chávez, quien se desempeñó como Coordinadora del Programa Nacional de Diabetes *Mellitus* y como presidenta de la Asociación Peruana de Diabetes,desde donde promovió la promulgación de Ley General de Protección a las personas con diabetes *mellitus*, en 2005.

- Tratamiento de enfermedades hipofisiarias y neuroendocrinas

  Fue el primer servicio que prescribió la hormona de crecimiento, en 1993, y promovió el uso de los análogos de somatostatina para tumores hipofisiarios y neuroendocrinos, análogos de GnRH y antagonistas del receptor de la hormona del crecimiento.

  Doctora Susana Tara.

  Como parte del manejo multidisciplinario, se introdujeron técnicas de radiocirugía para el manejo de tumores hipofisiario.

  Doctor Helmer Pérez.

- Promoción del tratamiento inmunosupresor parenteral y radioterapia con acelerador lineal (Linac) y propuesta del uso de terapia biológica avanzada en el estudio y manejo de la orbitopatía de Graves.

  Doctor Alfredo Pohl, doctora Elizabeth Garrido.

- Como parte de sus actividades asistenciales, algunos miembros del *staff* de Endocrinología del HNERM tuvieron una activa participación en la creación y funcionamiento de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del HNERM que actualmente depende del servicio de Pediatría Especializada del departamento de Pediatría del HNERM.

Formación de residentes

El servicio de Endocrinología del HNERM ha formado residentes, en convenio con la UNMSM desde el año 1975 y, posteriormente, con la Universidad Nacional Federico Villarreal (UNFV), desde el año 2000. Este grupo selecto de especialistas formados en servicio de Endocrinología del HNERM, en la actualidad, forman parte del *staff* médico del servicio, o son jefes y/o miembros de otros servicios de la especialidad tanto a nivel nacional como internacional, y algunos ya descansan en paz.

En los últimos años, desde 2013, se han sumado al convenio institucional para la formación de especialistas en Endocrinología las universidades Ricardo Palma (URP) y Cayetano Heredia (UPCH).

Los tutores de residentes designados por el comité de Residentado médico del HNERM, de manera consecutiva, fueron los doctores Alfredo Pohl, Oscar Quintana, Susana Tara, Rosa Lissón, José Luis Paz, Anita Tarco y Laurie Marcilla.

A continuación, en la Tabla 1.1, se cita a los especialistas formados en nuestro servicio hasta la actualidad, desde 1970 hasta 2020. Se indica el año de ingreso al Residentado, la universidad por la que ingresaron y su puesto de trabajo actual. Muchos de estos endocrinólogos han complementado su entrenamiento con pasantías en EE. UU., Japón, España, Suecia, Italia, Croacia, México, Brasil, Colombia y Argentina.

MÉDICO	AÑO	UNIVERSIDAD	CENTRO LABORAL
– Dr. Oscar Quintana Pinto	1970	Loma Linda, EE. UU.	HNERM (hasta 2009)
– Dr. Gerardo Valladares Alcalde ± 2016	1972	Loma Linda, EE. UU.	HNERM
– Dr. Humberto Calderón Andreu	1975	UNMSM	HNERM (hasta 2004)
– Dra. Carmen Caycho Ch. de Müller	1976	UNMSM	Toronto, Canadá
– Dr. Luis VentoRodríguez	1977	UNMSM	H.C.FAP
– Dr. Hilmer Chávez Vargas ± 2018	1977	UNMSM	HNERM
– Dra. Alida Soria López	1978	UNMSM	Centro privado
– Dra. Olga Núñez Chávez	1979	UNMSM	HNERM (hasta 2009)
– Dr. Alberto AllemantMaldonado	1980	UNMSM	HNHU (jefe)
– Dr. Mario Medina Leiva	1982	UNMSM	C. M. Naval
– Dra. Viviana Daccarett Gazali	1983	UNMSM	Policlínico Chincha, EsSalud
– Dra. Rosario Rodríguez Baldoceda	1984	UNMSM	INEN (jefe)
– Dra. Rosa Lissón Abanto	1985	UNMSM	HNERM
– Dra. Rosa Montoya González	1988	UNMSM	HNERM (hasta 2010)
– Dr. Fernando Beltrán Castañeda	1988	UNMSM	HNCASE, Arequipa (jefe)
– Dra. Iliana Micali Morante	1989	UNMSM	Seattle - EEUU
– Dra. Cecilia Cassina Ramón	1989	UNMSM	H. Angamos, EsSalud
– Dra. Rosario Iturrizaga Figueroa	1990	UNMSM	H. E. Grau, EsSalud
– Dra. Ivonne Cuadros Rivera	1990	UNMSM	HREGB, Chimbote
– Dra. Susana Tara Britto	1991	UNMSM	HNERM (jefa DEM)
– Dra. Flor Cabrera Silva	1992	UNMSM	HNAAA, Chiclayo
– Dr. Eduardo García Orbegoso	1993	UNMSM	HNERM
– Dr. David Gutiérrez Nates	1994	UNMSM	H. Emergencia Grau, EsSalud
– Dra. Elizabeth Garrido Carrasco	1995	UNMSM	HNERM
– Dr. Carlos del Carpio Silva ±2007	1996	UNMSM	HNCASE
– Dr. Carlos Ticona Bedia	1997	UNMSM	HNERM
– Dr. Albero Teruya Gibu	1998	UNMSM	HNERM
– Dra. Susana Regalado Deza	1999	UNMSM	HNAAA, Chiclayo
– Dra. Cecilia Núñez Calderón	2000	UNFV	HMC
– Dra. Anita Tarco Virto	2001	UNFV	HNERM
– Dra. Viviana Ulloa Millares	2002	UNMSM	Centro privado
– Dr. José Luis Paz Ibarra	2003	UNMSM	HNERM
– Dra. Erika Oporto Yucra	2004	UNMSM	HNCASE, Arequipa
– Dra. Socorro Paico Palacios	2005	UNMSM	Centro privado
– Dr. Jorge Oporto Valdivia	2006	UNMSM	HNCASE, Arequipa
– Dra. Tania Vitorino Villegas	2007	UNFV	H. A. Lorena, Cusco
– Dr. Marlon Yovera Aldana	2008	UNMSM	HMA
– Dra. María Churampi López	2009	UNMSM	HNERM
– Dra. Ana Garrido Peñaloza	2010	UNFV	Centro privado
– Dra. Sofía SáenzBustamante	2011	UNMSM	C. M. Naval

– Dra. Elizabeth Castillo Visa	2011	UNFV	Policlínico Castilla, EsSalud
– Dra. Marialejandra Delgado Rojas	2013	UNMSM	HNAAA, Chiclayo
– Dra. Natali Jáuregui Macedo	2013	UNFV	HNERM
– Dr. David Liviac Cabrera	2013	UNFV	CEDHI, EsSalud
– Dra. Vitalia Ranilla Seguín	2013	URP	Centro privado
– Dra. Cintya Andía Colque	2014	UNMSM	Centro privado
– Dra. Regina Benites Bocanegra	2014	URP	Centro privado
– Dra. Elida Martínez Huamaní	2014	UNFV	HNERM
– Dra. Rhayssa Román Meneses	2014	UNFV	H. Goyeneche, Arequipa
– Dra. Julia Salcedo Vásquez	2014	UPCH	Centro privado
– Dra. Diana Urquiza Salvador	2014	UPCH	Centro privado
– Dra. Liliana Ancajima Lescano	2015	UNMSM	Centro privado
– Dra. Karen Salirrosas Roncal	2015	URP	Centro privado
– Dra. Aurea Urquizo Abanto	2015	UNFV	Centro privado
– Dr. Diego Abarca Alfaro	2015	UNFV	Centro privado
– Dra. Medalit Cruces Crisostomo	2015	UPCH	H. N. Hipólito Unanue
– Dr. César Alatrista García	2015	UPCH	Padomi
– Dr. Gerson Siura Trevejo	2016	UNMSM	Padomi
– Dra. Celina Franco Guillen	2016	UNFV	H. Carlos Lanfranco
– Dr. Jorge Merchán Pinto	2016	UPCH	HNERM
– Dr. Jacsel Suarez Rojas	2016	UPCH	H. Santa Rosa
– Dra. Carolina Salas Rodriguez	2017	URP	HNERM
– Dra. Natalia Awramiszyn Fernandez	2017	UNFV	HNERM
– Dr. Víctor García Ruiz	2017	UNMSM	HNERM
– Dra. Lourdes Trujillo Aguirre	2017	UPCH	Centro privado
– Dr. Fernando Quinto Reyes	2018	UNMSM	H. C. Alcántara
– Dr. Julio Alvarez Gamero	2018	UPCH	MR HNERM
– Dra. Karina Portillo Flores	2019	UNMSM	MR HNERM
– Dra. Edita Guadalupe Ruiz	2019	UPCH	MR HNERM
– Dra. Diana Salas Vilca	2020	UNMSM	MR HNERM
– Dra. Ethel Pino Nina	2020	UPCH	MR HNERM
– Dra. Helen Pomachagua	2020	UPCH	MR HNERM
– Dra. Rommy Diaz	2020	UNFV	MR HNERM
– Dra. Andrea Siles de la Portilla	2020	UNFV	MR HNERM

±: fallecidos ("... Cuando un amigo se va queda un tizón encendido que no se puede apagar ni con las aguas de un río..." Alberto Cortez y Facundo Cabral).

HNERM: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins -EsSalud; HCFAP: Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú; HNHU: Hospital Nacional Hipólito Unanue - Minsa; INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Minsa; HNCASE: Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín - EsSalud; HNAAA: Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - EsSalud; HREGB: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón - Minsa; HMC: Hospital Militar Central; HMA: Hospital María Auxiliadora - Minsa; CEDHi: Centro de Diabetes e Hipertensión - EsSalud.

PRESENTE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

El servicio de Endocrinología del HNERM cuenta en la actualidad con 15 médicos especialistas: doctora Susana Tara Britto (jefa del departamento de Especialidades Médicas), doctora Nancy Uribe Tejeda (jefa del servicio), doctor Helmer Pérez Fernández, doctora Rosa Lissón Abanto, doctor Eduardo García Orbegoso; doctora Elizabeth Garrido Carrasco, doctor Carlos Ticona Bedia, doctor Alberto Teruya Gibu, doctora Anita Tarco Virto, doctor José Luis Paz Ibarra, doctora Laurie Marcilla Truyenque, doctora Lilia Soto Cortez, doctora María Churampi López, doctora Natali Jáuregui Macedo y doctora Elida Martínez Huamaní.

Reactivación de unidades subespecializadas

Se han reactivado las unidades subespecializadas siguientes:

- Unidad de Diabetes *mellitus*, a cargo de la doctora Laurie Marcilla.
- Unidad de Tiroides y Paratiroides, a cargo del doctor José Luis Paz Ibarra.
- Unidad de Neuroendocrinología, a cargo de la doctora Susana Tara Britto.
- Unidad de Investigación, a cargo del doctor Carlos Ticona Bedia.

Avance en el estudio y el manejo de las enfermedades tiroideas y paratiroideas

- Ecografía de tiroides y paratiroides. Luego de una capacitación grupal de los miembros del servicio y una continua coordinación con el servicio de ultrasonografía del HNERM.
- Biopsia aspiración con aguja fina (BAAF) de tiroides,. Luego de la capacitación a cargo del médico cubano Ariel Columbié Molina a los citopatólogos del HNERM, doctores Himelda Chávez y José Somocurcio, y posterior entrenamiento de los miembros del *staff* de endocrinología.
- Determinación de tiroglobulina, calcitonina y parathormona en el lavado de aguja en la BAAF.
- Bloque celular para la realización de inmunocitoquímica y la citometría de flujo en las muestras de BAAF,
- Etanolización percutánea de quistes tiroideos. A cargo de la doctora María Churampi.
- Gammagrafía con Tc sesta-MIBI y la TC 4D. Para la evaluación del hiperparatiroidismo.
- Estudios dinámicos invasivos como el cateterismo de senos petrosos inferiores. Para la evaluación del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.
- Cateterismo pancreático ultraselectivo con estimulación intraarterial con calcio. Para el estudio de la hipoglucemia hiperinsulinémica orgánica.
- Cateterismo selectivo de las venas adrenales. Para el estudio del hiperaldosteronismo primario.

Promoción y dirigimiento del trabajo multidisciplinario en el cáncer de tiroides y los tumores neuroendocrinos

Se viene promoviendo y dirigiendo el trabajo multidisciplinario de dos patologías prevalentes de la especialidad en el HNERM, el cáncer de tiroides y los tumores neuroendocrinos, en coordinación de forma dinámica con las especialidades quirúrgicas de ayuda al diagnóstico y oncológica, con el fin de brindar un manejo eficiente a nuestros pacientes.

- Cáncer de tiroides. Con las participación de los servicios de Endocrinología, Cirugía de cabeza, cuello y maxilofacial, Medicina nuclear, Anatomía patológica, Radioterapia, entre otros.
- Tumores neuroendocrinos. Con las participación de los servicios de Endocrinología, Oncología médica, Gastroenterología, Cirugía general, Medicina nuclear, Anatomía patológica, entre otros.

Este trabajo multidisciplinario ha permitido que los pacientes accedan a diagnósticos y tratamientos oportunos y eficaces. Se ha optimizado el uso de Octreoscan, PET-CT y promovido el uso de medicamentos oncológicos requeridos. Asimismo, estamos estableciendo alianzas estratégicas con centros especializados de Argentina, Colombia, Brasil, Estados Unidos y de Europa.

Clínica de Día de Endocrinología

Con el objetivo de dar una rápida atención de calidad y un eficiente manejo de algunas patologías con gran demanda (diabetes *mellitus* descompensada, nódulo tiroideo, evaluación preoperatoria y la atención de la gestante con patología tiroidea y diabetes *mellitus* gestacional), la gestión actual, a cargo de la doctora Nancy Uribe, ha implementado la Clínica de Día de Endocrinología, situada en el Block E de Consulta Externa. En la Clínica de Día, se realiza una rápida evaluación clínica, ecográfica y laboratorial del paciente referido por nódulo tiroideo. Asimismo, se inicia u optimiza la insulinoterapia asociada a una educación personalizada de los pacientes referidos por diabetes *mellitus* de difícil control. Tienen participación activa las doctoras Natali Jáuregui, Laurie Marcilla, Anita Tarco y Elida Martínez.

Manejo del pie diabético

El manejo del pie diabético en el HNERM, desde su inicio, con el doctor Gerardo Valladares seguido por la doctora Olga Núñez y, en la actualidad, con los doctores Eduardo García, Carlos Ticona y Lilia Soto, se viene potenciando con la promoción del trabajo multidisciplinario con la participación de los servicios de Endocrinología, Cirugía cardiovascular, Radiología intervencionista, Traumatología, Medicina física y rehabilitación, entre otros. De igual manera, se viene evaluando la eficacia de tratamientos innovadores como la angioplastia, derivaciones distales y la inyección intravascular o percutánea de células madre (doctor Alberto Teruya) en los casos de insuficiencia arterial periférica, con el apoyo de los servicios de Cirugía vascular, Radiología intervencionista, Banco de órganos y Hematología.

Residentado Médico en Endocrinología

El servicio de Endocrinología del HNERM, en la actualidad, cuenta con 10 médicos residentes, de la UNMSM, UNFV y UPCH. Los residentes en formación son MR4 María Trujillo; MR3 Fernando Quinto; MR3 Julio Álvarez; MR2 Karina Portillo; MR2 Guadalupe Ruiz; MR1 Diana Salas; MR1 Rommy Díaz; MR1 Andrea Siles; MR1 Ethel Pino y MR1 Helen Pomachagua.

Participación activa en eventos nacionales e internacionales de Endocrinología

El servicio de Endocrinología mantiene una participación activa en eventos nacionales e internacionales de la especialidad (presentación de trabajos originales, reportes de casos y conferencias magistrales) y ha recibido sendos reconocimientos a los mejores trabajos de investigación o mejores casos clínicos en eventos científicos de la especialidad organizados por la Sociedad Peruana de Endocrinología (SPE) y la Asociación de Diabetes del Perú (Adiper).

Publicaciones medicocientíficas

Los médicos asistentes y residentes del servicio vienen realizando publicaciones como libros, capítulos de libros y manuales de la especialidad; así como los productos de investigación activa como los trabajos originales, casos interesantes y temas de revisión, en revistas nacionales e internacionales.

VISIÓN DEL FUTURO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

El servicio de Endocrinología tiene como visión del futuro lo siguiente:

- Ser un servicio de excelencia y liderar el estudio (pruebas hormonales, pruebas dinámicas e invasivas) y manejo (tratamientos farmacológicos innovadores y procedimientos de avanzada) de la patología endocrinológica en EsSalud y a nivel nacional con presencia internacional.
- Consolidar el trabajo en equipo multidisciplinario de la patología endocrina: cáncer de tiroides, tumores hipofisiarios y tumores neuroendocrinos, para conformar unidades de excelencia certificados a nivel internacional.
- Optimizar el trabajo en Red para el manejo de la diabetes *mellitus*, así como la prevención de las complicaciones crónicas asociadas, fundamentalmente del pie diabético.
- Incrementar la publicación de trabajos originales, casos interesantes y revisión de temas en revistas indexadas de alto impacto.
- Fomentar la subespecialización y la capacitación médica continua de los médicos asistentes y residentes del servicio, para asegurar un manejo óptimo de la patología endocrinológica de la población asegurada.

Bibliografía

1. Memorias del 50.° Aniversario del servicio de Endocrinología, HNERM. 2012.
2. Entrevista con el doctor Alfredo Pohl Torres, exjefe de servicio de Endocrinología, HNERM. 2018.
3. Entrevista con el doctor Oscar Quintana Pinto, e jefe de servicio de Endocrinología, HNERM. 2018.
4. Entrevista con la doctora Olga Núñez Chávez, exjefe de servicio de Endocrinología, HNERM. 2018.
5. Burstein Alva Z. Historia de los programas de formación y titulación de médicos especialistas en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(3):598-600.
6. Entrevista con la Dra. Susana Tara Britto, e jefe de servicio de Endocrinología, HNERM, y actual jefa del departamento de Especialidades Médicas, HNERM. 2018.
7. Consultas en Reniec al 6 de noviembre de 2020.
8. Consultas en el CMP al 6 de noviembre de 2020.

Miembros de
la Unidad de Diabetes
del HNERM a cargo de
la doctora Olga Núñez y
el doctor Eduardo García.

Reconocimiento a los Maestros del servicio de Endocrinología del HNERM; doctores Maria Luisa Sáenz, Gerardo Valladares, Oscar Quintana, Olga Núñez, Washington Rodríguez y Alfredo Pohl.

Miembros
del *staff* del
servicio de
Endocrinología
del HNERM.
Médicos
asistentes y
residentes
frente al piso de
Hospitalización
4A.

1

Evolución del manejo del cáncer de tiroides en el HNERM

Susana Tara-Britto

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es una de las neoplasias que ha venido incrementando su prevalencia e incidencia en todas partes del mundo, incluido el Perú. En estudios recientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el cáncer de tiroides ocupa el tercer lugar entre las mujeres tratadas, luego del cáncer de cuello uterino y de mama.

Aunque la mortalidad sigue siendo baja y existen más herramientas para el diagnóstico y el tratamiento a tiempo, un 10 % de cánceres bien diferenciados se volverán refractarios al yodo radiactivo y tendrán metástasis, que sí complicarán la vida de los pacientes, como lo recalca el grupo español de CDT.

Por esto, el conocimiento de las características de la biología celular folicular, fisiología, biología molecular, diagnóstico precoz y conductas adecuadas de tratamiento y seguimiento han sido la norma en el equipo de endocrinólogos tiroidólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

El HNERM recibe pacientes del centro, selva y sur del país. población que llega luego de no haber resuelto sus problemas de salud en los centros de origen. La calificación hospital III-2 indica la alta complejidad de patologías y la calificación de los especialistas con que cuenta el hospital. El cáncer de tiroides es la primera patología en las teleconsultas del servicio de Endocrinología y la segunda en frecuencia en las consultas presenciales.

CRONOLOGÍA DEL MANEJO DEL CÁNCER DE TIROIDES

Se presenta una cronología del manejo del cáncer de tiroides en el HNERM, comparada con los momentos de cambios científicos en el mundo.

Inicio de tratamiento del cáncer de tiroides: 1971-1992

- **Endocrinólogo**. El endocrinólogo recibía los pacientes por consulta externa, para estudio de nódulo tiroideo. Se programaba una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), que era realizada por el mismo endocrinólogo y, con el diagnóstico por citología de cáncer de tiroides, era remitido al servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello.

- **Cirujano**. El cirujano de cabeza y cuello o el cirujano general ingresaba al paciente para el procedimiento quirúrgico. El caso clínico se discutía con endocrinólogos asignados para la decisión del procedimiento, que casi siempre era una tiroidectomía total (TT) o hemitiroidectomía (HT) y en el posoperatorio se dejaba al paciente sin levotiroxina, para continuar con el tratamiento complementario.
- **Endocrinólogo**. El endocrinólogo programaba un rastreo pretratamiento, realizaba estudios de tirotropina (TSH) y, luego, determinaba la dosis de tratamiento con yodo radiactivo (I-131). Posteriormente, el seguimiento se hacía con terapia supresiva, ecografía y marcadores tumorales. Se indicaba rastreos de cuerpo entero anuales con retiro de levotiroxina, independientemente del grado de la enfermedad.

Diagnóstico

Inicio del diagnóstico del cáncer de tiroides: 1971-1992

- Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).
- Estudio de TSH.

Incorporación de tendencias internacionales, mejora de laboratorio de hormonas: 1992-1994

- **Endocrinólogo**. El endocrinólogo evalúaba el nódulo, solicitaba el estudio de hormonas, tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg), realiza BAAF y, con el diagnóstico, lo envíaba al servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello.
- **Cirujano de cabeza y cuello**. El cirujano de cabeza y cuello realizaba una TT o una TT con disección modificada de cuello.
- **Endocrinólogo**. El endocrinólogo prescribía tratamiento con I-131 y rastreo de cuerpo entero (RCE) posterior al tratamiento con I-131. Seguimiento con marcadores tumorales e imágenes.
  - Ecografía. Mejor prueba para el diagnóstico y el seguimiento.
  - Rastreo de cuerpo entero con I-131. Solo para cánceres bien diferenciados, depende del cotransportador de sodio y yodo (NIS), debía someterse al paciente al retiro de levotiroxina, para que la TSH se eleve a más de 30 mUI/L.

Marcadores tumorales: 1995-1999

- **Tiroglobulina** (Tg). Depende de la diferenciación del cáncer de tiroides y de la presencia de anti-Tg.
- **Antitiroglobulina y problemas en la determinación dosaje de Tg**. Observados inicialmente en cánceres con ausencia del NIS, cuando se agotaban las pruebas de radioinmunoanálisis (RIA) y análisis inmunorradiométrico (IRMA, por sus siglas en inglés). Se consideró en ese tiempo un marcador subrogado de enfermedad metastásica preferentemente en pulmones y mediastino.

Avance en citología y anatomía patológica del cáncer de tiroides: 1994-2014

El HNERM obtuvo un convenio internacional y citólogos especializados de Cuba acudieron durante dos años, para la capacitación del personal de Anatomía Patológica, que desde entonces tiene a su cargo la toma de muestras de BAAF. La reunión de Bethesda implicó un avance en la clasificación del cáncer de tiroides y la posterior clasificación por riesgos. Se agrega la BAAF con guía ecográfica.

Diagnóstico del cáncer de tiroides familiar: 1971-2021

Se detectaron varios casos de cáncer familiar medular, dentro de ellos los asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y a neoplasia endocrina múltiple tipo 2B y el cáncer familiar medular aislado.

A partir de 2011 se detectaron varias familias con cáncer de tiroides familiar no medular, principalmente papilares y muy pocos casos foliculares.

Clasificación por riesgos de mortalidad-recurrencia y clasificación dinámica: 2006-2021

Con el advenimiento de las guías clínicas internacionales de las diferentes sociedades científicas, también se actualizaron las Clasificaciones de Riesgos de Mortalidad (TNM y Clases Clínicas), Recurrencia y Respuesta al tratamiento o Clasificación Dinámica, propuesta por Tuttle, en el año 2008. El servicio adoptó estas clasificaciones para establecer diagnósticos y terapias. Se incorpora la Rueda dinámica de Clasificación Manejo-Respuesta y Reasignación de Riesgos.

Desdiferenciación del cáncer de tiroides: 2000-2006

Durante ese período, con rastreos postratamiento negativos y marcadores tumores positivos, escintigrafía con yodo negativo y tiroglobulina elevada (TENIS, por las siglas en inglés de *thyroglobulin elevated negative iodine scintigraphy*), se inició con terapias de rediferenciación que ya se usaban en el mundo con pioglitazona y ácido valproico. Inicialmente se conseguía captación luego de las terapias, pero a largo plazo, la evolución seguía siendo tórpida y la captación de yodo era solo relativa.

Se insistía en la importancia de las imágenes alternativas como gammagrafía con tecnecio MIBI por la alta capacidad de ser captado por células con muchas mitocondrias. Hasta la aparición de la tomografía por emisión de electrones (PET).

Manejo y tratamiento

Evolución del manejo quirúrgico: 1995-2021

El manejo quirúrgico ha sido modificado en relación al conocimiento de la enfermedad y la evolución de la misma. Inicialmente se realizaba HT, luego TT y TT con DMC, con disección profiláctica de ganglios linfáticos del grupo VI. Con accesos quirúrgicos diferentes, como el bucal. En la actualidad, un gran grupo de pacientes solo va a la vigilancia activa.

Evolución del tratamiento con radioyodo

Aunque hace algunos años el tratamiento con radioyodo (I-131) era uno de los pilares insustituibles en el caso del cáncer bien diferenciado de tiroides, cada vez menos pacientes lo requieren. Del mismo modo que a nivel mundial la terapia se ha ido dejando de lado, en el HNERM la terapia, que ahora está a cargo del servicio de Medicina Nuclear, se indica para grados intermedios evaluados y grados altos de recurrencia. Cada vez se trata más multidisciplinariamente a los pacientes refractarios a radioyodo.

Terapia medicamentosa: 1991-2020

- **Terapia supresiva con levotiroxina.** Con diferentes metas para los grados de riesgo, se ha ido modificando con los años, en la actualidad, mantiene valor en los pacientes de riesgo alto de recurrencia.

Figura 1.1. Evolución del tratamiento con radioyodo en el HNERM.[16,17]

nicios:1971-1992 Terapia supresiva, ecografía y marcadores tumorales. Se indicaba rastreos de cuerpo entero anuales con retiro de levotiroxina, sin dependencia del grado de la enfermedad. **Importancia de marcadores tumorales en el seguimiento del cáncer: 1995-1999** • **Tiroglobulina** (Tg). • **Antitroglobulina problemas en la determinación de Tg. Mejoría de**

idad, mantiene valor en los pacientes de riesgo alto de recurrencia. • **Hormona estimulante de la tiroides recombinante humana (TSH-RH).** El uso de TSH-RH para el tratamiento y el seguimiento de los pacientes se emplea en nuestra institución desde 2006. • **Inhibidores de multicinasa.** Fármacos indicados para los pacientes con refractariedad al radioyodo y avance de enfermedad metastásica irrevocable. Figura 1.1. **Manejo del cáncer de tiroides, en la tercera década del siglo XXI en el HNERM** El manejo del cáncer de tiroides en el mundo está basado hoy en la genómica, la transcriptómica y el uso de paneles moleculares, los que aún no tenemos y que nos permitirán hacer un pronóstico desde la BAAF y establecer terapias con evoluciones más certeras. Mientras tanto, se tiene opciones con alianzas estratégicas y la posibilidad de estudios de investigación para algunos pacientes. El SARS-CoV-2 ha cambiado mucho la forma de atención de los pacientes en general, la sindemia ha dejado muy poco tiempo para prioridades sanitarias con tanto impacto en calidad de vida y mortalidad. Por esto, la visión a futuro deberá ser contar con las herramientas que r

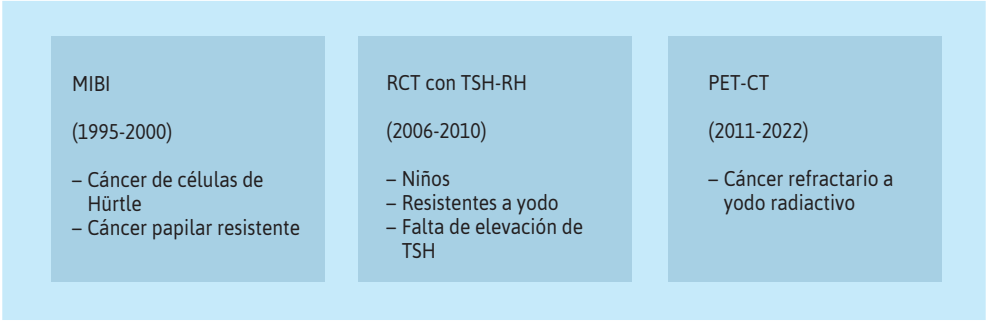


Figura 1.2. Mejora en imágenes en cánceres resistentes al radioyodo. MIBI: metoxiisobutilisonitrilo. RCE: rastreo de corporal total. TSH-RH: hormona estimulante de la tiroides. PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

de Tg. Mejoría de imágenes en el seguimiento del cáncer de tiroides: 1997-2020 La mejora en la calidad, sensibilidad y especificidad de las imágenes ha sido básica para el mejor seguimiento. En el HNERM, se cuenta con tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) desde el año 2012, lo que ha permitido no solo la realización del diagnóstico de la refractariedad al I-131, sino también la determinación de Criterios de respuesta de la tomografía por emisión de positrones en tumores sólidos (PERCIST, por sus siglas en inglés) y de Criterios de respuesta de evolución de la tomografía por emisión de positrones en tumores sólidos (RECIST), para la calificación de la evolución y el estado de una enfermedad. Figura 1.2. **Marcadores tumorales TSH-RH: 2006-2021** La TSH-RH se emplea, como ya se ha dicho, para el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides desde 2006.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. 2. Datos epidemiológicos. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/ 3. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). Clin Transl Oncol. 2017;19(3):279-287. 4. Samaan N, Schultz P, Hickey R, Goepfert H, Haynie T, Johnston D, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992;75:714–720 5. Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994;97:418-428. 6.

Epidemiología y clasificación del cáncer de tiroides

2

Juan Vargas-Díaz
Guadalupe Ruiz-Huaranga

La denominación de cáncer de tiroides (CT) incluye a los tumores derivados de las células de la glándula tiroides. Más del 90 % corresponden al CT bien diferenciado, por lo general, de buen pronóstico y larga sobrevida.[1,2] Uno de los objetivos del conocimiento del CT, es el uso racional de las herramientas disponibles: evaluación clínica, solicitud de imágenes de diagnóstico, biopsia aspiración con aguja fina (BAAF), entre otras, para tratar en la forma y momento oportunos. Los paradigmas del tratamiento de pacientes con CT cambian a través del tiempo, por eso es muy importante tener en cuenta los factores pronósticos que determinarán la estrategia del manejo individual de cada caso.

EPIDEMIOLOGÍA

El CT ocupa el quinto lugar de los cánceres en mujeres en Estados Unidos (EE. UU.).[1] Es la neoplasia endocrina maligna más común, con una incidencia en aumento anual a nivel mundial.[3,4] En EE. UU. se presentan cada año 52 890 nuevos casos de CT (12 720 en hombres y 40 170 en mujeres) y 2 010 pacientes mueren.[1] El estudio *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) reporta que la incidencia del CT se había incrementado en los últimos 40 años (1975-2014), de 4,8/ 100 000 a 14,9/ 100 000 habitantes.[2]

En la literatura europea, en la década de 1995 a 2004, la incidencia había incrementado hasta alcanzar una tasa de 2,27 por 100 000 en varones y 5,58 por 100 000 mujeres. Italia y Finlandia tienen las cifras más altas de CT, España ocupa una posición intermedia y Austria es el país con mayor mortalidad por CT.[3] Este aumento es atribuible al cáncer papilar, mientras que los otros tipos de CT permanecen estables.[4]

El aumento de la prevalencia de hallazgo del CT se debe a la mejora en los procedimientos diagnósticos por imágenes (ultrasonografía, tomografía, resonancia magnética –RM–, tomografía por emisión de positrones –PET-CT– y otros). De esta forma, muchos tumores no detectados son descubiertos de forma incidental.

Otra forma de presentación son los hallazgos en necropsias, como los microcarcinomas papilares encontrados en el 5 % al 15 % de los casos.[5] En un estudio llevado a cabo en Cuba, las necropsias de fallecidos por otras causas no tiroideas encontraron que el 49 % de los casos presentaron nódulos tiroideos, el 37 % de estos eran multinodulares y el 12 %, nódulos únicos; por otro lado, un 5 % presentaron nódulos malignos.[6]

Factores epidemiológicos del CT

La exposición a radiación ionizante de la tiroides, por irradiación terapéutica o por contaminación ambiental por accidentes nucleares, es el factor ambiental más claramente definido asociado con tumores tiroideos benignos y malignos. Las radiaciones afectan en mayor grado a los niños e inducen CT principalmente de tipo papilar.

Diversos estudios han asociado el CT a factores dietéticos, como la deficiencia de yodo o el alto consumo de alimentos bociógenos, y ocupacionales, con mayor prevalencia en técnicos radiólogos, dentistas y electricistas.

Los antecedentes familiares de CT en familiares de primer grado o los antecedentes familiares de un síndrome de CT (como neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de Werner o de Cowden, entre otros) aumentan el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo.

Se ha visto que el CT es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Por lo general, se diagnostica de forma más común entre los 45 y 54 años. Los pacientes que tiene mayor riesgo de mortalidad por CT son aquellos mayores de 55 años en el momento del diagnóstico que presentan metástasis a distancia o una invasión grave del tumor a nivel de las vías respiratorias, nervios o vasos principales. La mortalidad por CT es menos del 2 % pero varía significativamente con el tipo y variante histológica de cáncer.[7] Un estudio realizado en el HNERM sobre CT, entre los años 1993 y 1998, evidenció un predominio femenino hasta el 60 % del total y que el 78 % de pacientes tenía una edad mayor de 45 años.

La sobrevida de pacientes con CT está inversamente relacionada con la edad del diagnóstico, el tamaño del tumor primario, el grado de invasión local y la presencia de metástasis. Asimismo, un pobre pronóstico del CT se asocia a variantes histológicas del carcinoma papilar como la variante de células altas, insulares, *hobnail* y células columnares.[8,9]

Otros factores asociados con un aumento en el riesgo de recurrencia o muerte son multicentricidad del tumor intratiroideo, compromiso de los ganglios linfáticos bilaterales o mediastínicos, sexo masculino y retraso en el tratamiento quirúrgico después de un año del hallazgo del nódulo tiroideo.[3]

CLASIFICACIÓN

Existe un amplio espectro de morfologías y comportamientos dentro del CT, desde las neoplasias más comunes e indolentes hasta las más agresivas y letales.

Según su origen y diferenciación

Los cánceres derivados del epitelio folicular tiroideo incluyen el cáncer papilar, folicular y anaplásico. Los cánceres papilar, folicular y el cáncer de células de Hürthle se consideran cánceres diferenciados y representan aproximadamente el 95 %.[10] Se ha reconocido a los carcinomas de tiroides poco diferenciados como formas de CT con un pronóstico intermedio entre el carcinoma de tiroides indolente bien diferenciado y los carcinomas anaplásicos extremadamente agresivos y, a menudo, fatales.[9]

Por otro lado, dentro de los cánceres indiferenciados de tiroides está el carcinoma medular que deriva de las células C parafoliculares, productoras de calcitonina. Dentro de otros tipos de CT, también se encuentran los linfomas y las metástasis a la tiroides de otros cánceres como mama, colon, riñón y melanoma.[8] Los parámetros patológicos incluidos en la estratificación del riesgo inicial se incluye el tipo y la variante histológicos, la presencia e invasión vasculares, la extensión extratiroidea, el número de ganglios linfáticos con enfermedad metastásica y el tamaño de los focos metastásicos.[9]

Carcinoma papilar

Tumor bien diferenciado, que estructuralmente se caracteriza por la presencia de papilas. Es el más frecuente, de mejor pronóstico y afecta a mujeres en edad media de la vida. Es multicéntrico en el 20 % de los casos.

Se disemina por vía linfática a ganglios cervicales (45 %), mientras que de forma hematógena es menos frecuente (10 %).[11]

Se han reconocido variantes de carcinoma papilar que se han comportado de una forma más agresiva en comparación con el carcinoma papilar de tiroides convencional. Entre las formas más agresivas se incluyen las variantes folicular, de células altas, de células columnares y *hobnail*.[8]

Carcinoma folicular

Tumor diferenciado cuya histología es similar al tejido tiroideo, pero se diferencia por infiltración de la cápsula tumoral e invasión vascular. Afecta de forma más frecuente a mujeres. Es menos prevalente que el carcinoma papilar de tiroides, pero es más agresivo, y se suele presentar en áreas de bocio endémico.[11]

Se disemina por vía hematógena (25 %) al pulmón, huesos, cerebro, entre otros. La diseminación linfática es menos frecuente en comparación con el carcinoma papilar.

Carcinoma medular

Neoplasia maligna que deriva de las células parafoliculares productoras de calcitonina. Representa el 1 % al 2 % del total de CT. Son de agresividad intermedia, con una presentación en ambos sexos, con un ligero predominio masculino en edad media de la vida.

Se disemina de forma frecuente y rápida por vía linfática a ganglios del mediastino y cervicales laterales. Por vía hematógena, puede metastatizar hacia pulmones, hígado y huesos.

Se evidencia una clasificación en dos tipos.

- Casos esporádicos (80 %). Suelen ser muy agresivos y multicéntricos
- Casos hereditarios (20 %). Se ha descrito una mutación en el protooncogén RET del cromosoma 10, que se transmite de forma autosómica dominante. Corresponden a las neoplasias endocrinas múltiples 2A y 2B (NEM 2A y 2B).

Carcinoma anaplásico

Es una forma poco común (menos del 1 % de los CT) pero con gran agresividad, que suele presentarse como una masa en el cuello de rápido crecimiento.[10] Afecta de forma más frecuente a hombres de edad avanzada. Los pacientes a menudo desarrollan ronquera, disfagia y disnea.[10]

Tiene un comportamiento muy agresivo, invasivo localmente, con una diseminación linfática y hematógena. El sitio más común de enfermedad metastásica a distancia son los pulmones seguido de huesos y cerebro.[10] Los pacientes suelen tener un pronóstico reservado en su mayor parte.

Octavo Sistema de Clasificación TNM

La *Union for International Cancer Control* (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) aprobaron el Octavo Sistema de Clasificación TNM (tumor-ganglios-metástasis),[11] que buscaba mejorar la predicción de sobrevida en pacientes con CT. Los cambios que se presentaron en la octava edición muestran una mayor precisión respecto al riesgo de mortalidad por CT.

Este sistema clasifica a un menor número de pacientes con enfermedad en estadios avanzados como III o IV, pero con peor pronóstico para los pacientes que se encontraban en esos estadios. El punto de corte de la edad del diagnóstico para la estadificación pronóstica se elevó de 45 a 55 años, para diferenciar a los pacientes con mayor riesgo de muerte por CT.[12]

Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Surveillance, epidemiology, and end results program SEER database. 2018 [03/20/2018]. Available from:https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ thyro.html.
3. Lope Carvajal V, Pollán Santamaría M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. Endocrinol nutr (Ed impr) [Internet]. 2005;2-10. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-135305
4. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Grogan RH. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(7):1252-9. doi: 10.1158/1055-9965.
5. Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini, F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. Thyroid. 2007;17:1085-1092.
6. Pereiras Costa R, Jequin Savariego E. Actualidad del ultrasonido en las enfermedades del tiroides. Rev Cub Endocrinol [Internet]. 2004;15(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000100008&lng=es.
7. Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005;97(19):1407-27. 3. SEER database. 2018 [3/20/2018].
8. Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(1):1-22.
9. Xu B, Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. Eur J Surg Oncol. 2018;44(3):338-347.
10. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. Lancet. 2016;388(10061):2783-2795.
11. Tuttle RM, Haugen BR, Perrier N. The Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (8th edition): What changed and why? Thyroid 2017.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26:1.

Factores de riesgo asociados con el cáncer de tiroides

3

Nancy Uribe-Tejeda
Guadalupe Ruiz-Huaranga

El cáncer de tiroides (CT) es el tumor endocrino con mayor incidencia anual a nivel mundial. El cáncer diferenciado de tiroides representa aproximadamente el 90 % de todos los CT, y por lo general tiene un pronóstico favorable.

Se ha postulado que este aumento de incidencia se debe principalmente debido al uso generalizado de la ecografía y biopsia por aspiración con aguja fina, junto con un mayor uso de modalidades de diagnóstico como tomografía, resonancia magnética y PET-CT, lo que ha contribuido a una mayor detección de nódulos tiroideos y diagnóstico de CT en una etapa temprana.

En un intento de explicar la creciente incidencia de CT en todo el mundo se han explorado varios factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO

Genética

La historia familiar de CT o enfermedad tiroidea benigna es un factor de riesgo para el desarrollo de CT.

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome de poliposis hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante, causado por una mutación de la línea germinal del gen supresor de tumores APC en el cromosoma 5q21. Esta mutación conduce al desarrollo de numerosos adenomas colorrectales, que progresan a cáncer si no se tratan. Se ha informado CT en aproximadamente el 1 % al 2 % de los pacientes con PAF, con altas tasas de cáncer papilar de tiroides variante cribiforme-morular.

El carcinoma medular presenta una forma familiar en un 25 %. Un oncogén RET anormal, que puede pasarse de padre a hijo, puede causar cáncer medular de tiroides. Es importante destacar que las pruebas genéticas han permitido un tratamiento más temprano, incluida la tiroidectomía profiláctica en pacientes con mutaciones en RET. El carcinoma papilar puede ser también una manifestación de varios síndromes hereditarios como son el síndrome de Gardner o la enfermedad de Cowden.

Es así que los antecedentes de CT en familiares de primer grado o antecedentes familiares de un síndrome relacionado con CT (como neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de Werner o de Cowden, entre otros) constituye un factor de riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo.

Edad

Dos tercios de todos los casos de CT se presentan en personas de 20 a 55 años de edad, con una mediana de edad al momento del diagnóstico más joven para el CT que para la mayoría de los otros tipos principales de cáncer. El cáncer anaplásico de tiroides, por lo general, se diagnostica después de los 60 años.

Efecto estrogénico

El CT ocurre con más frecuencia en mujeres (dos a cuatro veces más) en comparación con los varones, con un aumento de la incidencia luego del inicio de la pubertad y una disminución después de la menopausia. Esta observación se ha visto de forma constante en diversos estudios a nivel internacional y se ha mantenido constante a lo largo del tiempo. Dentro de lo que se postula, se señala la importancia del efecto de los estrógenos en la regulación del crecimiento del CT. El estrógeno ejerce su efecto promotor del crecimiento mediado a través de su receptor de membrana, el cual está vinculado a las vías de señalización de la tirosina cinasa MAPK y PI3K.

Obesidad

El aumento de la incidencia de CT ha ido en paralelo con el aumento de la prevalencia de la obesidad, con la evidencia de un incremento en el mismo periodo de tiempo y en las mismas áreas geográficas. Esta asociación con el sobrepeso y la obesidad se ha evidenciado para el riesgo de todos los tipos histológicos de CT, excepto el medular, así como con características tumorales clínicas y patológicas de agresividad.

En un metanálisis realizado por Schmid y col., se observó un aumento del riesgo en el 25 % estadísticamente significativo de CT en personas con sobrepeso y un aumento del 55 % de CT en personas obesas. Se observó una asociación lineal entre el índice de masa corporal (IMC) y el CT en hombres y mujeres.

Entre las hipótesis que se plantean respecto a la relación del sobrepeso y la obesidad con el CT se encuentra a la resistencia a la insulina como factor de riesgo potencial para el desarrollo de CT. Asimismo, se postula a la inflamación crónica inducida por la secreción de citocinas, el estrés oxidativo y el factor nuclear κB como causa de carcinogénesis.

Algo un poco más debatible es la relación de obesidad con cánceres más agresivos, lo que en varios estudios termina siendo muy discutible, debido a posibles factores confusores en los análisis como la evidencia del origen étnico o la prevalencia de la obesidad en la población analizada.

Exposición a radiaciones ionizantes

Es el factor etiológico más reconocido, sobre todo, si la exposición tiene lugar en la infancia. Se ha observado tras la exposición a radiaciones ionizantes con fines terapéuticos (radioterapia) o por cercanía de fuentes radiactivas exógenas medioambientales (accidentes nucleares).

Las personas que han recibido radioterapia en la cabeza o en el cuello, incluso décadas antes, tienen un riesgo aumentado de CT hasta 50 veces superior al de la población general. Esto se suele ver en algunas pacientes curadas de cáncer de mama o de linfomas tratadas años antes con radioterapia. La exposición de la tiroides a radiación ionizante, por radiación terapéutica o por contaminación ambiental por accidentes nucleares es el factor ambiental más claramente definido y se asocia con tumores tiroideos benignos y malignos.

La exposición al radioisótopo I-131 en la infancia se asocia con un mayor riesgo de CT. Este riesgo disminuye con el aumento de la edad en el momento de la exposición y el tiempo transcurrido desde la exposición, de modo que existe menor riesgo en relación a la exposición a radiaciones ionizantes que ocurren después de los 20 años.

Yodo

Tanto la deficiencia de yodo como la suplementación con yodo se han relacionado con el cambio de la incidencia del CT. Se ha evidenciado una disminución de la prevalencia del cáncer folicular de tiroides, lo que puede estar relacionada con la introducción del programa universal de yodación de la sal. Inclusive puede evidenciarse tasas diferentes de cáncer folicular de tiroides entre zonas urbanas y rurales, lo que se atribuye a la gravedad de la deficiencia de yodo en la dieta.

Raza

Las personas de raza blanca no hispanas o asiática presentan más probabilidades de desarrollar CT, aunque esta enfermedad puede afectar a una persona de cualquier raza o etnia.

CONCLUSIONES

- El cáncer de tiroides (CT) es una enfermedad creciente a nivel mundial.
- El uso más frecuente de imágenes de diagnóstico y biopsia por aspiración con aguja fina ha permitido el hallazgo de CT en estadios tempranos.
- Existe evidencia de que los estrógenos están involucrados en el desarrollo de CT en las mujeres.
- La obesidad se considera un factor de riesgo para el CT, sobre todo del carcinoma papilar de tiroides. Aún es debatible el impacto de la obesidad en la agresividad del cáncer.
- Sería importante desarrollar programas de identificación de factores de riesgo modificables para el CT, con el fin de detener su progresión.

Bibliografía

1. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(1):81-88.
2. Fiore M, Oliveri Conti G, Caltabiano R, Buffone A, Zuccarello P, Cormaci L, et al. Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: A brief review. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(7):1185.
3. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(1):17-29.
4. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(11):646-653.
5. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2014;21(5): T273-T283.
6. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(12):1042-1054.
7. Matrone A, Ferrari F, Santini F, Elisei R. Obesity as a risk factor for thyroid cancer. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020;27(5):358-363.

Estudio patológico del cáncer diferenciado de tiroides y diferencias entre TNM-7 y TNM-8

4

José Somocurcio-Peralta
Julio Álvarez-Gamero

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista anatomopatológico, se requiere mucho de una historia clínica adecuada. Muchas veces no se brinda la información necesaria al anatomopatólogo o un adecuado reporte operatorio. Por esto, es necesario una buena solicitud con informe adecuado para un diagnóstico correcto.

Proceso para una adecuada obtención de muestra patológica

En la Figura 4.1, se muestra una pieza operatoria, que evidencia una glándula tiroides deformada, que se examina de manera macroscópica. Se evalúa las caras anterior y posterior, la continuidad de la cápsula, la vascularidad, las estructuras anudadas; en la cara posterior se busca la zona de ubicación habitual de las paratiroides, que suele ser difícil, asimismo, la zona adherida a la tráquea y las adherencias a las estructuras musculares.

Luego, se debe proceder a colorear, con un colorante biológico, las caras anterior y posterior, para delimitar bien el borde quirúrgico y ver si existe compromiso tumoral de estos márgenes. La cara posterior se suele colorear de un color diferente (Figura 4.2).

Posteriormente, se realizan cortes seriados cada 2 a 3 mm, que ayudan a la identificación de nuevos nódulos, que suelen ser hallazgos. Por ejemplo, la Figura 4.3 muestra un tumor heterogéneo, irregular, con áreas sólidas de coloraciones variables, blanquecinas y lesiones hemorrágicas oscuras y pálidas, y otras quísticas. Finalmente, se elige las lesiones más significativas, que podrían ser tumorales, y las estructuras adyacentes a la lesión.

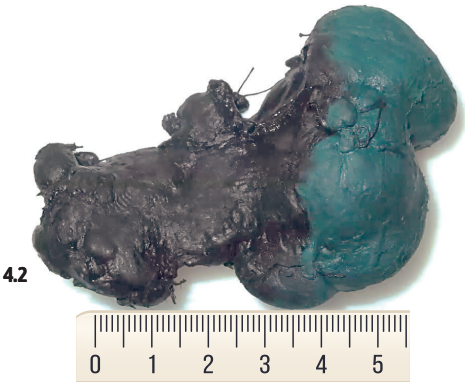
Las lesiones tumorales suelen ser sólidas y blanquecinas en su morfología. En la Figura 4.4 se muestra la macroscopia de un corte de tiroides y en las Figuras 4.5A y 4.5B, la microscopia de un carcinoma folicular de tiroides.

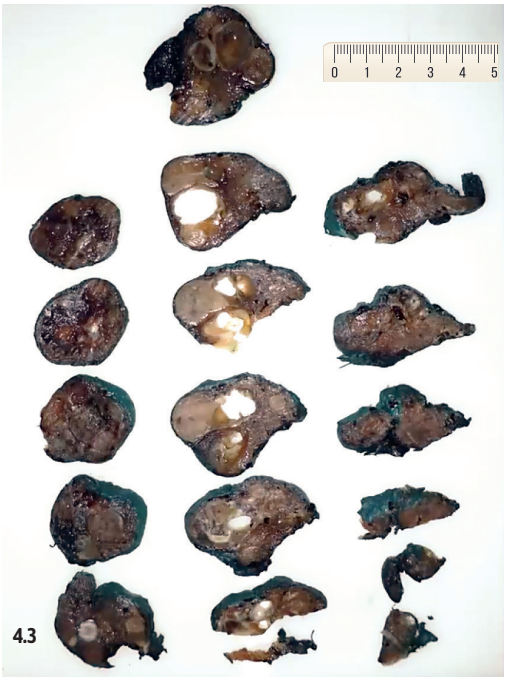
CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)

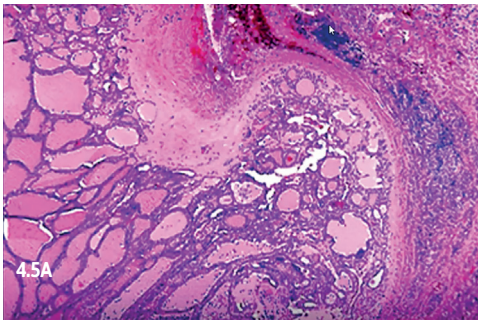
Los tumores diferenciados de tiroides son aquellos que nacen en el epitelio folicular.

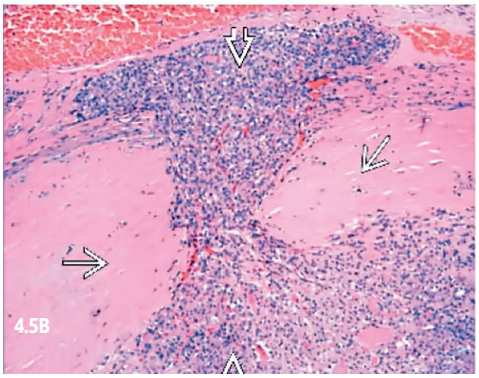
Carcinoma folicular

- Tumor maligno bien diferenciado de células foliculares tiroideas.
- Segundo tipo más común de carcinoma diferenciado de tiroides después del papilar.
- Representa el 10 % o menos de los casos de cáncer de tiroides.
- Su incidencia se incrementa con la deficiencia de yodo.

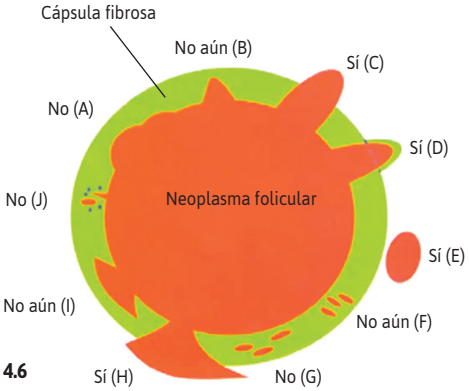




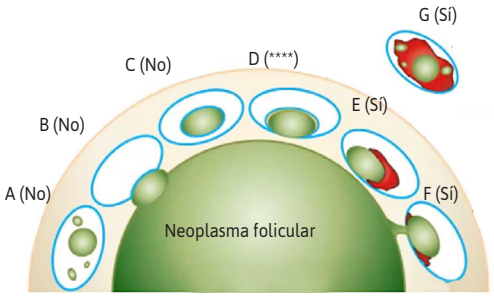




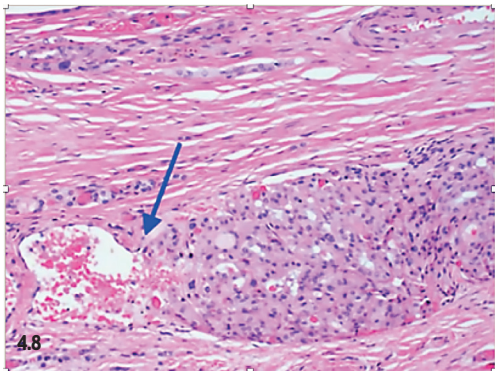
Figuras 4.1-5.
Fig 4.1. Pieza operatoria. Glándula tiroides deformada, cara anterior.
Fig 4.2. Pieza operatoria. Glándula tiroides deformada, cara posterior.
Fig 4.3. Tumor heterogéneo, irregular, con áreas sólidas, coloraciones variables, lesiones hemorrágicas oscuras y pálidas, blanquecinas y otras quísticas.
Fig 4.4. Macroscopia de un corte de tiroides.
Fig 4.5. Microscopia de carcinoma folicular de tiroides.



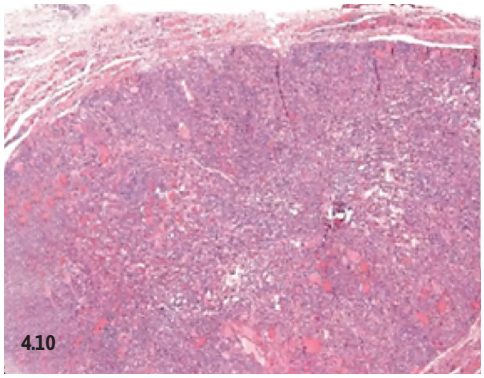
4.6



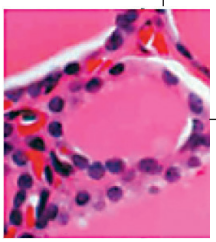
4.7



4.8

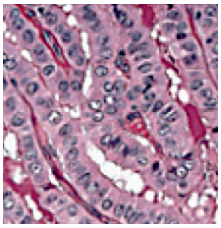


4.10



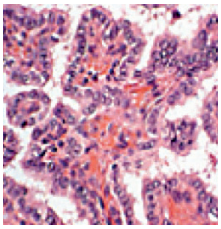
Tiroides normal

BRAF
40 %-45 %



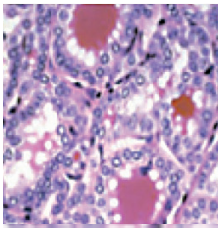
- Cáncer papilar clásico y célula alta
- Extensión extratiroidea
- Más alto estadio de presentación
- Más alta tasa de recurrencia
- Propenso a desdiferenciación

RET/PTC
10 %-20 %



- Cáncer papilar clásico
- Edad más joven de presentación
- Asociado a exposición a radiación
- Metástasis ganglionar frecuente
- Más bajo estadio de presentación

RAS
10 %-20 %



- Cáncer papilar variante folicular
- Encapsulación más frecuente
- Asociado a exposición a radiación
- Metástasis ganglionar menos frecuente
- Metástasis a distancia frecuente

4.9

Figuras 4.6-10.
Fig 4.6. Neoplasia folicular. Evaluación del compromiso capsular.[1]
Fig 4.7. Neoplasia folicular. Evaluación de la invasión vascular.[1]
Fig 4.8. Embolia tumoral de células foliculares. La flecha señala el trombo hemático adherido.
Fig 4.9. Alteraciones moleculares en tumores tiroideos.[2]
Fig 4.10. Variante encapsulada folicular de carcinoma papilar de tiroides (NIFTP).[3]

- La mayoría del tipo convencional.
- El 25 % al 30 % de tipo oncocítico.
- Relación mujer:hombre: 2,5:1.
- Raro en niños.
- Pico de incidencia a los 50 años.

El diagnóstico se realiza por estudio microscópico, porque una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) no va a poder diferenciar citomorfológicamente un carcinoma de un adenoma folicular. Por esto, la clasificación Bethesda IV se considera como citología del tumor folicular, con un porcentaje de malignidad que puede llegar hasta el 25 % o el 30 %.

A nivel microscópico

- Nódulo encapsulado oval y redondo.
- La mayoría mide de 2 a 4 cm.
- Suele ser blanco grisáceo o pardo.
- Tiene una cápsula gruesa (> 2 mm).
- Al menos deben evaluarse 10 secciones capsulares.
- Cápsula bien formada y completa de 0,1 a 0,3 cm.
- Patrones arquitecturales similares a los adenomas foliculares.
- El 80 % presenta patrón microfolicular, sólido/trabecular.
- Núcleos pequeños a medianos, redondeados, con cromatina oscura o vesiculosa.
- Mitosis 1 a 2/10 campos de alto poder.
- Invasión capsular.
- Invasión vascular.

Variantes del carcinoma folicular

- Carcinoma folicular oncocítico.
- Carcinoma folicular variante de células claras.
- Carcinoma folicular variante mucinosa.
- Carcinoma folicular con células en anillo de sello.
- Microcarcinoma folicular 1 cm o menos (3 % al 8 %).
- Carcinoma folicular en pacientes con síndrome PTEN tumor hamartoma.
- Otras variantes.

Compromiso capsular

Los criterios para el análisis del compromiso capsular se presentan en la Figura 4.6.

- **El tumor invade la cápsula, pero no la atraviesa** (imágenes A y B). No es un carcinoma folicular.
- **El tumor invade y atraviesa la cápsula** (imágenes C y D). Es un carcinoma folicular.

- **Presencia de nido de células por fuera de la cápsula** (imagen E). Como el nido de células está por fuera de la cápsula, ya se considera como carcinoma folicular.
- **Presencia de nido de células en el espesor de la cápsula** (imágenes F y G). Como el nido de células está dentro del espesor de la cápsula, no se considera como carcinoma folicular.

Así, se concluye que se debe realizar un muestreo minucioso de la cápsula tumoral porque de este estudio depende el diagnóstico.

Compromiso vascular

En relación a la invasión vascular (Figura 4.7), se pueden encontrar las siguientes posibilidades:

- **Pequeños conglomerados celulares dentro de los vasos** (imagen A). Sin embargo, esto no necesariamente es una embolia vascular. Lo que podría haber sucedido es un arrastre del corte histológico que dejó algunas células dentro del vaso sin ser necesariamente una embolia.
- **Lesión que tiende a empujar el vaso sanguíneo** (imagen B). Como el vaso está recubierto por endotelio, no se considera embolia vascular. Lo mismo sucede en las imágenes C y D, donde el tumor está rodeado de endotelio.
- **Invasión vascular** (imágenes E, F y G). Se evidencia un trombo de tipo hemático agregado a la lesión metastásica o al émbolo tumoral que, aunque no tenga invasión de la cápsula, ya es considerado como carcinoma folicular. En la Figura 4.8, se evidencia una angioinvasión y se muestra una embolia tumoral de células foliculares.

Tabla 4.1. Carcinoma tiroideo papilar, folicular, pobremente diferenciado, células de Hürthle y anaplásico

Tumor primario (pT)	
– pTx	No puede ser medido el tumor primario
– pT0	No evidencia de tumor primario
– pT1	Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides
– pT1a	Tumor menor de 1 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides
– pT1b	Tumor mayor de 1 cm pero menor de 2 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides
– pT2	Tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm en su diámetro mayor, limitado a la tiroides
– pT3	Tumor mayor de 4 cm limitado a la tiroides, o extensión extratiroidea que invade solo músculos
– pT3a	Tumor mayor de 4 cm limitado a la tiroides
– pT3b	Extensión extratiroidea que invade solo músculos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo, omohioideo) de cualquier tamaño
– pT4	Extensión extratiroidea que va más allá de los músculos
– pT4a	Extensión extratiroidea amplia que invade tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente de cualquier tamaño.
– pT4b	Extensión extratiroidea amplia que invade fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o vasos mediastinales de cualquier tamaño

Nota: no hay categoría de carcinoma *in situ* relacionado con glándula tiroidea

Alteraciones moleculares

Las alteraciones moleculares son importantes.

- **Carcinoma papilar.** La alteración a nivel BRAF se encuentra involucrada en un 40 %; a nivel de RAS, en un 15 % y a nivel de RET-PTC, en un 20 %. Figura 4.9.
- **Carcinoma folicular.** Se encuentra inmerso el PAX8-PPARy. Esto es importante porque se podría aplicar a nivel citológico, para hacer un análisis molecular que evidencie las mutaciones de los tipos de CDT y, así, definir el manejo y el seguimiento.

Variante encapsulada folicular de carcinoma papilar de tiroides (NIFTP)

La NIFTP ha sido reclasificada. Se evidencia una lesión que se parece mucho a los tumores foliculares, que son bien encapsulados. Figura 4.10.

Se caracteriza por núcleos de lesiones que parecen carcinomas papilares (características nucleares de carcinoma papilar), lesión encapsulada, patrón folicular, con menos del 1 % de papilas, no presenta cuerpos de psammoma ni crecimiento de tipo trabecular o sólido, con un índice mitótico disminuido.

- **Criterios de inclusión**
  - Encapsulado, demarcación clara.
  - Patrón de crecimiento folicular.
  - Características nucleares de carcinoma papilar.
- **Criterios de exclusión**
  - Invasión.
  - Papilas > 1 %.
  - Cuerpos de psammoma.
  - Crecimiento tipo trabecular o sólido >30 %.
  - Mitosis incrementada.
  - Necrosis tumoral.

Carcinoma papilar

Presenta un crecimiento expansivo que forma una cápsula con vasos adyacentes al tumor. Puede invadir zonas adyacentes. Presenta proyecciones papiliformes.

Existe una serie de variantes:

- Clásico (usual).
- Variante célula clara.
- Variante célula columnar.
- Variante cribiforme-morular.
- Variante esclerosante difusa.
- Variante folicular.

- Carcinoma papilar con características prominentes en tachuela (*hobnail*).
- Variante macrofolicular.
- Microcarcinoma (oculto, latente, pequeño, microtumor).
- Oncocítico u oxifílico (variante folicular, variante no folicular).
- Variante célula alta.
- Variante sólida.
- Variante Whartin-*like*.

El tamaño tumoral tiene un impacto significativo en el pronóstico. Es un componente del estadiaje TNM (tumor, nódulos, metástasis). Los carcinomas papilares menores de 1 cm están asociados a un excelente pronóstico.

En cuanto a la extensión extratiroidea, vale recordar que la glándula tiroidea histológicamente no tiene una cápsula bien definida. Por lo que la definición de extensión extratiroidea ha sido problemática y subjetiva. Macroscópicamente la cápsula puede parecer completa, pero desde el punto de vista microscópico la cápsula puede ser focalmente incompleta o ausente en la mayoría de glándulas tiroideas. Los tejidos peritiroideos incluyen vasos sanguíneos, nervios periféricos y se continúan con la fascia pretraqueal. En la actualidad, los estadios pT3b, pT4a, pT4b se definen por la extensión extratiroidea en al menos un músculo esquelético, que requiere revisión macroscópica intraoperatoria y hallazgos radiológicos. Por tanto, la descripción de los hallazgos operatorios y radiológicos es importante para estadificar el tumor.

La patología del CT se basa en las guías del Colegio Americano de Patólogos (CAP),[1] las cuales describen el procedimiento, la ubicación del tumor, la focalidad del tumor (unifocal, multifocal o no se pudo determinar), el tamaño en centímetros, el tipo histológico con sus variantes, los márgenes y la distancia hacia el margen, la angioinvasión, invasión linfática, el índice mitótico por 2 mm,[2] invasión perineural, extensión extratiroidea, compromiso ganglionar y compromiso de extensión extranodal. Asimismo, las guías del CAP incluyen descriptores para algunas características importantes: múltiples tumores primarios, recurrencia o si fuera una enfermedad postratamiento.

También describen la clasificación patológica para el tumor primario (pT) (Tabla 4.1), desde un tumor que no puede ser identificado pTX hasta el pT4b. Aquí se han presentado algunos cambios a nivel de pT3a, que describen un tumor mayor de 4 cm limitado a tiroides, y pT3b con extensión extratiroidea que macroscópicamente invade los músculos (esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo), extensión linfática (pN), metástasis a distancia (pM) y hallazgos adicionales que se puedan evidenciar en la glándula

DIFERENCIA ENTRE LA 7.ª Y 8.ª EDICIÓN DE ESTADIAJE PARA CÁNCER (TNM) DE LA AJCC Y LA UICC

En octubre de 2016, la *American Joint Committe of Cancer* (AJCC) y la *Union for International Cancer Control* (UICC) publicaron la 8.ª edición de su sistema de estadiaje en cáncer (TNM-8), que se introdujo en la práctica clínica desde el 1 de enero de 2018.

Los cambios más notables al sistema de estadiaje TNM incluyen la definición de la clasificación T3 y el corte de edad en el carcinoma diferenciado de tiroides. En la 7.ª edición del sistema de estadiaje

Tabla 4.2. Diferencias entre la 7° y la 8° ediciones de estadiaje para cáncer de la AJCC y UICC

Paciente	Estadio	7.ª edición		8.ª edición	
		Descripción	Sobrevida EE 10 años	Descripción	Sobrevida EE 10 años
– Joven	I	Menores de 45 años Todos los pacientes sin metástasis distantes independiente del tamaño tumoral, presencia de ganglios o extensión extratiroidea	97 %-100 %	Menores de 55 años Todos los pacientes sin metástasis distantes independiente del tamaño tumoral, presencia de ganglios o extensión extratiroidea	98 %-100 %
	II	Menores de 45 años Metástasis distantes	95 %-99 %	Menores de 55 años Metástasis distantes	85 %-95 %
– Mayor	I	Mayores de 45 años > 2 cm Confinado a tiroides	97 %-100 %	Mayores de 55 años < 4 cm Confinado a tiroides	98 %-100 %
	II	Menores de 45 años 2-4 cm Confinado a tiroides	97 %-100 %	Mayores de 55 años > 4 cm o tumor de cualquier tamaño con ganglios cervicales laterales o centrales o extensión extratiroidea hasta músculos	85 %-95 %
	III	Mayores de 45 años Mínima extensión extratiroidea Metástasis cervicales centrales	88 %-95 %	Mayores de 55 años o tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea a tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente	60 %-70 %
	IV	Mayores de 45 años Extensión extratiroidea marcada Metástasis cervicales laterales Metástasis distantes	50 %-75 %	Mayores de 55 años o tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea a fascia prevertebral, vasos mayores o metástasis distantes	< 50 %

AJCC: *American Joint Committe of Cancer*; UICC: *Union for International Cancer Control*; sobrevida EE: sobrevida específica de enfermedad.

TNM (TNM-7) tanto la presencia de extensión tumoral extratiroidea mínima como masiva era un factor importante en la definición de tumores T3. Sin embargo, muchos estudios han demostrado evoluciones clínicas semejantes en pacientes con extensión de enfermedad extratiroidea mínima y en aquellos sin extensión extratiroidea.[4]

El efecto de la mayoría de los cambios en la TNM-8 fue colocar un número significativo de pacientes en estadios más bajos, que refleja su bajo riesgo de muerte relacionada a cáncer de tiroides. Una de las modificaciones más relevantes se refiere al rol de la invasión microscópica tumoral extratiroidea,

que ya no es más considerada como criterio para la clasificación de tumores T3. A nivel ganglionar también hubo cambios. En la TNM-7, se hablaba de ganglios mediastinales superiores (nivel 7) era clasificado como N1b que ha cambiado a ser clasificado como N1a en la TNM-8. Así también hubo cambios en relación a la edad; la edad para un pobre pronóstico cambió de 45 a 55 años. Tabla 4.2.

Casella y col.[5] proveen una validación clínica del nuevo sistema de estadiaje AJCC/UICC TNM para carcinoma diferenciado de tiroides. La aplicación del TNM-8 disminuyó el estadiaje del 38 % de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides comparado con el TNM-7. Los cambios en el TNM-8 han mejorado la utilidad clínica del sistema de estadiaje TNM en términos de predicción de mortalidad y determinación adecuada de la intensidad de la terapia para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Hay un incremento en la evidencia de que la cohorte de edad de 45 años ha sobreestadificado a muchos pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y el uso de los 55 años de edad como valor de corte en el sistema de estadiaje TNM puede prevenir esta sobreestadificación en pacientes de bajo riesgo. La clasificación TNM-8 provee, además, una evaluación más realista de la mortalidad en pacientes de alto riesgo y, así, un significativo número de pacientes entre 45 y 55 años pueden ser reclasificados a estadios I o II. Los resultados de este análisis muestran una regresión en el estadio de acuerdo con la clasificación de TNM-8, que no reflejan necesariamente una enfermedad menos agresiva.

En conclusión, el uso de los sistemas de clasificación depende de una correcta información clínica, un adecuado proceso de la muestra, un entrenamiento histológico en reconocimiento de variantes y subtipos agresivos y el análisis del tejido extratiroideo.

Referencias bibliográficas

1. Seethala RR, Asa SL, Bullock MB. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the thyroid gland 2017, Available at http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-thyroid-17protocol-4000.pdf.
2. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(10):569-80. doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
3. Hodak S, Tuttle RM, Maytal G, Nikiforov YE, Randolph G. Changing the cancersiagnosis: The case of follicular variant of papillary thyroid cancer-primum non nocere and NIFTP. Thyroid. 2016;26(7):869-71. doi: 10.1089/thy.2016.0205.
4. Kim M, Kim WG, Oh HS, Park S, Kwon H, Song DE, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2017;27(9):1149-1155. doi: 10.1089/thy.2017.0050.
5. Casella C, Ministrini S, Galani A, Mastriale F, Cappelli C, Portolani N. The new TNM staging system for thyroid cancer and the risk of disease downstaging. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:541. doi: 10.3389/fendo.2018.00541.

La ecografía y la elastografía en el nódulo tiroideo y el cáncer diferenciado de tiroides

5

Alberto Teruya-Gibu

La ultrasonografía o ecografía es un método de ayuda diagnóstica útil en la evaluación clínica del nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. Por ser un procedimiento sensible, de bajo costo, no invasivo y accesible, la ecografía se ha convertido en una herramienta valiosa y se ha posicionado como la segunda línea diagnóstica en las guías clínicas actuales para nódulo tiroideo. Por otro lado, la ecografía es muy útil tanto en la evaluación prequirúrgica de los nódulos malignos como en el seguimiento posquirúrgico.

ROL DE LA ECOGRAFÍA EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO

El enfoque clínico del nódulo tiroideo plantea responder cuatro preguntas:[1] ¿es un nódulo solitario o un bocio multinodular?, ¿cómo está la función tiroidea?, ¿existen criterios clínicos de malignidad? y ¿existen criterios de diagnóstico de malignidad?

Los datos clínicos de malignidad se pueden delimitar a tres escenarios:

- La presencia de un nódulo clínicamente maligno caracterizado por su crecimiento, dureza, movilidad limitada, presencia de adenopatías palpables.
- El hallazgo de un nódulo tiroideo en pacientes de alto riesgo como los sometidos a radiación.
- La tirotoxicosis asociada a un nódulo palpable duro y definido como frío mediante gammagrafía.

En la actualidad, estas tres condiciones son poco frecuentes por el aumento de nódulos detectados ecográficamente, Sin embargo, cuando se presentan, la posibilidad de malignidad es del 30 % al 50 %.

Determinar la función tiroidea clínica y hormonalmente permite definir la posibilidad de nódulos tóxicos o no tóxicos.

- **En los nódulos tóxicos**. La posibilidad de malignidad es baja, sin embargo, un 5 % pueden ser malignos o coexisten con malignidad. En este caso la utilidad de la ecografía se centra en la identificación del riesgo de coexistencia de malignidad.[2]
- **En los nódulos no tóxicos**. La probabilidad de malignidad en un nódulo sólido frío por gammagrafía es del 20 %.[3] En este escenario, la utilidad de la ecografía aumenta la sensibilidad para detectar nódulos malignos a un 95 %.[4]

La ecografía tiroidea ayuda a responder dos de las cuatro preguntas iniciales, que definen la presencia de nódulos e identifican signos ecográficos de malignidad.

El objetivo de la ecografía tiroidea es evaluar la probabilidad de malignidad de un nódulo tiroideo, de tal forma que, primero, permita tener la capacidad de detectar la mayor cantidad de casos positivos por su alta sensibilidad y, segundo, que contribuya a disminuir la necesidad de procedimientos o tratamientos invasivos innecesarios, como las biopsias o cirugías a través de criterios ecográficos más específicos.

La mejor resolución, calidad de imagen y desarrollo de nuevas modalidades de ecografía han permitido que la sensibilidad para detectar nódulos se incremente de un 6,9 %, cuando se detecta por palpación, a un 100 %, cuando es detectado por ecografía de alta resolución.[5]

Por otro lado, la sensibilidad para la detección de nódulos malignos ha aumentado de un 20 %, cuando solo se describe si el nódulo es sólido o quístico, a un 95 %, cuando se utilizan patrones ecográficos o puntajes de riesgo de malignidad desarrollados por las diferentes sociedades científicas[4] Figura 5.1.

La elección de un sistema de categorización de nódulos tiroideos más sensible o específico para detectar malignidad dependerá del objetivo clínico del evaluador.

- Si el objetivo es la detección de la mayor cantidad de nódulos malignos (menos falsos negativos), el método más sensible es el que otorga la mayor capacidad discriminativa.
- Si el objetivo es evitar la mayor cantidad de procedimientos o cirugías innecesarias (menos falsos positivos), un método más específico resulta más conveniente.
- El sistema de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) es el método más sensible para la detección del mayor número de nódulos malignos diagnosticados por piezas quirúrgicas.
- El sistema del Colegio Americano de Radiólogos (ACR), *Thyroid Imaging. Reporting and Data System* (TIRADS) resulta más específico para determinar qué nódulos tienen mayor probabilidad de tener resultados citológicos o patológicos malignos, de tal forma que permite definir la pertinencia de realizar una biopsia o cirugía.[6]

Tabla 5.1. Eficiencia diagnóstica de los sistemas Kwak-TIRADS, ATA y ACR-TIRADS[7]

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)	AUC
– Todos						
- Kwak-TIRADS	89.4	77.4	88.5	78.9	85.3	0.86
- ATA	95.5	73.0	87.3	89.4	87.8	0.85
- ACR-TIRADS	81.6	79.7	88.7	68.9	80.9	0.81
– Nódulo > 1 cm						
- Kwak-TIRADS	89.2	87.8	90.2	86.5	88.6	0.92
- ATA	96.1	84.1	88.5	94.5	90.8	0.91
- ACR-TIRADS	85.2	88.1	90.1	82.5	86.4	0.87
– Nódulo < 1 cm						
- Kwak-TIRADS	89.5	49.4	87.0	55.3	81.1	0.70
- ATA	95.0	42.9	86.3	69.4	84.2	0.70
- ACR-TIRADS	78.3	57.1	87.4	40.09	73.9	0.68

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: área bajo la curva. TIRADS: *Thyroid Imaging. Reporting and Data System.* ACR; Colegio Americano de Radiólogos; ATA: Asociación Americana de Tiroides.

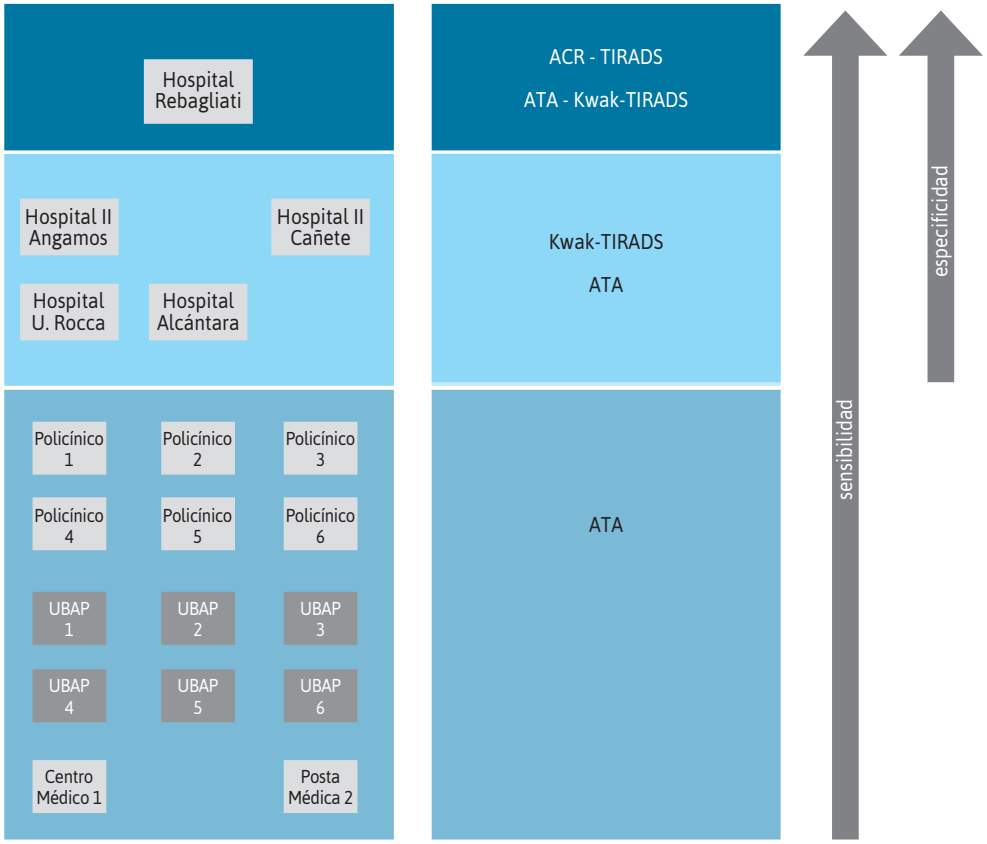


Figura 5.1. Sistema de categorización de riesgo de malignidad según nivel de resolución en la Red Asistencial Rebagliati. UBAP: Unidad Básica de Atención Primaria. TIRADS: *Thyroid Imaging. Reporting and Data System.* ACR; ATA: Asociación Americana de Tiroides.

Últimamente, la guía conjunta de las Asociación Americana de Endocrinología (AACE), el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) y la Asociación Médica de Endocrinología de Italia (AME) incluyeron en su categoría de riesgo intermedio el patrón Doppler y la elastografía tiroidea en nódulos isoecogénicos.[7]

La elastografía tiroidea da información del grado de dureza del nódulo equivalente a la palpación tiroidea, tiene una utilidad potencial, sin embargo, muestra algunas limitaciones como su baja sensibilidad en el caso de nódulos múltiples, profundos, con presencia de calcificaciones, componente quístico y nódulos mayores de 3 cm, donde no se puede encontrar tejido circundante para comparar la diferencia de elasticidad.

Los nódulos malignos no papilares, como los carcinomas medulares, linfomas tiroideos, anaplásicos y carcinoma folicular, pueden aparecer como blandos en la elastografía.[8]

Adicionalmente, algunos estudios muestran la utilidad de la elastografía tiroidea en los microcarcinomas papilares.[9,10]

ROL DE LA ECOGRAFÍA EN LA EVALUACIÓN DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

La ecografía ha demostrado ser muy útil tanto en la evaluación prequirúrgica como en el seguimiento posquirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides.

El hallazgo de una adenopatía sospechosa es un signo tardío de malignidad junto con la evidencia de infiltración de la cápsula tiroidea evidenciada por ecografía.

El uso de la ecografía prequirúrgica en nódulos malignos diagnosticados por biopsia aspiración con aguja fina (BAAF) modifica la conducta quirúrgica en un 20 % si se detecta y determina la presencia de linfonodos malignos. Sin embargo, la precisión diagnóstica de la ecografía preoperatoria depende de la localización de los linfonodos: la precisión para N0, N1a, y N1b es de 81,8 %, 33,3 % y 87,5 %, respectivamente.

La adición del dosaje de tiroglobulina en el lavado de aguja aumenta el rendimiento diagnóstico del BAAF tanto en la evaluación prequirúrgica como en la posquirúrgica de los pacientes con CDT.[12]

La elastografía tiene una utilidad potencial en la detección de metástasis ganglionar en el compartimento central, donde la ecografía tiene sus limitaciones.[13]

CONCLUSIONES

- La ecografía y la elastografía tiroideas tienen utilidad en el estudio del nódulo tiroideo, en el marco de una buena evaluación, mediante la historia clínica y el examen físico. Se refuerza la necesidad de un buen examen físico del cuello para la caracterizacion de la glándula tiroides y de posibles ganglios que puedan guiar la interpretación diagnóstica de los resultados de imágenes.
- Existen sistemas de clasificación ecográficos para estimar el riesgo de malignidad basados en la agregación de signos ecográficos como patrones y los puntajes ecográficos, ambos basados en la ultrasonografía en modo B.
- El uso de un sistema de clasificación dependerá del objetivo del estudio. Si se precisa la mejora de un sistema insuficiente para la detección de malignidad, los sistemas no Colegio Americano de Radiólogos (ACR) son más sensibles para detectar más casos de malignidad. Por el contrario, si el sistema produce muchas cirugías o biopsias aspiración con aguja fina (BAAF) innecesarias, el método ACR es más específico para determinar qué nódulos tienen la mayor probabilidad de ser malignos por citología o patología quirúrgica.
- Tanto los sistemas de clasificación ACR y no ACR tienen mayor capacidad predictiva en los nódulos mayores de 1 cm. En nódulos menores de 1 cm, la elastografía tiene una utilidad potencial que necesita ser corroborada con mayores estudios.
- En el cáncer de tiroides, la ecografía es útil en la evaluación prequirúrgica del nódulo tiroideo maligno, para definir la extensión de la cirugía primaria, así como en el seguimiento en casos de recurrencia o persistencia de enfermedad bioquímica y estructural. El dosaje de tiroglobulina en lavado de aguja aumenta el rendimiento diagnóstico en la detección de metástasis ganglionares.

Referencias bibliográficas

1. Thurston OG. The problem of the solitary thyroid nodule. Can Fam Physician. 1969;15(3):37-8.
2. Lee ES, Kim J, Na DG, Paeng JC, Min HS, Choi SH, et al. Hyperfunction thyroid nodules: their risk for becoming or being associated with thyroid cancers. Korean J Radiol. 2013;14(4):643-52.
3. Walfish PG, Miskin M, Rosen IB, Strawbridge HT. Application of special diagnostic techniques in the management of nodular goitre. Can Med Assoc J. 1976;115(1):35-40.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid Disease: assessment and management [N] Imaging for Fine Needle Aspiration NICE guideline [Internet]. 2019 [citado 5 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/documents/evidence-review-14
5. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. J Ultrasound Med. 1998;17(8):487-96.
6. Lauria Pantano A, Maddaloni E, Briganti SI, Beretta Anguissola G, Perrella E, Taffon C, et al. Differences between ATA, AACE/ACE/AME and ACR TI-RADS ultrasound classifications performance in identifying cytological high-risk thyroid nodules. Eur J Endocrinol. 2018;178(6):595-603.
7. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update: Appendix. Endocr Pract. 2016;22(Supplement 1):1-60.
8. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. Ultrasound Med Biol. 2017;43(1):4-26.
9. Wang J, Wei W, Guo R. Ultrasonic elastography and conventional ultrasound in the diagnosis of thyroid micro-nodules. Pak J Med Sci [Internet]. 2019 [citado 5 de octubre de 2020];35(6). Disponible en: http://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/777
10. Li X, Yu J, Han Z-Y, Zhai H-Y, Liang P, Duan S-B. Diagnostic value of two-dimensional shear wave elastography in papillary thyroid microcarcinoma. OncoTargets Ther. 2016;1311.
11. Zhang J, Fei M, Dong Y, Xu S, Zhan W. Preoperative ultrasonographic staging of papillary thyroid carcinoma with the Eighth American Joint Committee on Cancer Tumor-Node-Metastasis Staging System. Ultrasound Q. 2020;36(2):158-63.
12. Liu R-B, Zhou D-L, Xu B-H, Yang X-H, Liu Q, Zhang X, et al. Comparison of the diagnostic performances of US-guided fine needle aspiration cytology and thyroglobulin measurement for lymph node metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. Eur Radiol [Internet]. 2020 [citado 20 de diciembre de 2020]; Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s00330-020-07400-9
13. Xu J-M, Xu H-X, Li X-L, Bo X-W, Xu X-H, Zhang Y-F, et al. A risk model for predicting central lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma including conventional ultrasound and acoustic radiation force impulse elastography. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2016 [citado 20 de diciembre de 2020];95(3). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998281/

Controversias en el tratamiento del microcarcinoma papilar de tiroides

6

Víctor García-Ruiz

Epidemiología del microcarcinoma papilar

Comparado con otros tipos de cáncer de tiroides, la incidencia de carcinoma papilar de tiroides ha aumentado considerablemente en las últimas tres décadas. En EE. UU. se reporta un incremento de 4,9 por 100 000, en 1975, a 14,3 por 100 000, en 2009.[1] Reportes similares se encuentran en Corea, Italia, Francia, Reino Unido y Australia.[2] Se estima que hasta el 39 % de todos estos nuevos casos corresponden a tumores de 1 cm o menos de diámetro máximo, llamados también microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT).[3] A pesar del incremento de la incidencia, la mortalidad y morbilidad debidas al tumor han permanecido estables y bajas en el tiempo, por lo que se puede hablar que es más un fenómeno de sobrediagnóstico.

Clínica y forma de presentación

Debido a su tamaño, el mCPT, por lo general, no causa síntomas y se encuentra incidentalmente en pacientes, mediante el uso de imágenes no específicas para la tiroides, como la resonancia magnética del cuello o mediante el examen histológico de las glándulas tiroideas extirpadas por razones no relacionadas con el cáncer.[4] En países donde se ha implementado el tamizaje del cáncer de tiroides como en Corea, el método más común de detección es la ecografía tiroidea.[5] Son excepcionales los casos que se presentan con clínica de extensión extratiroidea al nervio laríngeo, la tráquea o extensión a ganglios del cuello o metástasis a distancia.

Historia natural del mCPT

Existe una gran diferencia en las incidencias de mCPT en autopsias, estudios de detección y aún más de las formas clínicas. Esto llevó a Ito y col.,[7] en 1993, a plantear la hipótesis de que la mayoría de estos tumores permanecen estables, solo una minoría progresa y que la cirugía mucho después del diagnóstico seguía siendo factible. Así, planteó un estudio de observación en pacientes con mCPT que rechazaban la cirugía inmediata en Hospital Kuma-Japon.[6] Durante un periodo de seguimiento promedio de 46,5 meses, 70 % de los tumores se mantuvieron estables, 27,5 % evidenciaron aumento de tamaño, 1,2 % metástasis ganglionar. Posteriormente, estudios similares en el mismo centro y en otros de Japón y en centros de otros países evidenciaron resultados similares (Tabla 6.1).

Así, se concluye lo siguiente:

- La mayoría de mCPT permanecen inactivos o crecen muy lentamente.
- Ninguno de esta serie de estudios muestra evidencia de metástasis a distancia o mortalidad.

Tabla 6.1. Estudios presentados

Estudio, año (país)	Instituto	Pacientes (n)	Tamaño tumor (cm)	Seguimiento medio (meses)	Tasa de crecimiento (%)	Tasa metástasis ganglionar (%)	Tasa metástasis a distancia (%)
– Ito y col. 2014 (Japón)	Kuma Hospital	1 235	< 1,0	18-227 (60)	4,6	1,5	0
– Sugitani 2018 (Japón)	Cancer Institute Hospital of JFCR	360	< 1,0	6-300 (87,6)	8,0	1,0	0
– Sugitani 2018 (Japón)	Cancer Institute Hospital of JFCR	61	1,0-2,0	12-204 (94,8)	7,0	3,0	0
– Tuttle y col. 2017 (EE. UU.)	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	291	< 1,5	6-166 (25)	3,8	0	0
– Sanabria y col. 2018 (Colombia)	Head and Neck Cancer Center in Medellin	57	< 1,5	0-54 (13,3)	3,5	0	0
– Oh y col. 2018 (Korea)	Asian Medical, Center, Samung Medical Center, St. Mary Hospital	370	< 1,0	21-47 (32)	3,5	1,3	0
– Molinaro y col. 2020 (Italia)	University Hospital of Pisa	93	< 1,3	6-54 (19)	2,15	1,07	0

Traducido y adaptado de Zhang y col, 2020.[8]

- No hubo diferencias en las tasas de recurrencia o de mortalidad en la cirugía inmediata comparada con la cirugía pospuesta.
- La cirugía inmediata tuvo mayores tasas de complicaciones, como lesión del nervio laríngeo o hipoparatiroidismo.
- La probabilidad estimada de progresión de la enfermedad a lo largo de la vida se correlaciona inversamente con la edad de presentación.

Tratamiento convencional del mCPT

El tratamiento quirúrgico ha sido la indicación clásica para el mCPT, con las opciones de tiroidectomía subtotal, tiroidectomía total y lobectomía unilateral.[9] Aunque no se han realizado ensayos clínicos que comparen estas intervenciones quirúrgicas, la mortalidad muy baja para mCPT argumenta fuertemente que probablemente no habría un beneficio de mortalidad comparativo.

La principal diferencia estaría dada por el riesgo de recurrencia, la monitorización, los efectos adversos quirúrgicos y la necesidad de terapia hormonal.[10]

La guía de la ATA-2015 para el manejo del cáncer diferenciado de tiroides señala lo siguiente:

- Si se opta por cirugía en pacientes con mCPT sin extensión extratiroidea y ganglionar, bastaría con realizar lobectomía.
- El hallazgo incidental de mCPT luego de una lobectomía, no indica completar tratamiento quirúrgico al menos que existan factores de riesgo como extensión extratiroidea, extensión de ganglios cervicales, antecedente de radiación, cáncer familiar, variantes histológicas agresivas.
- No recomienda la ablación remanente con radioyodo (I-131) ni la terapia supresora con levotiroxina.[11]

Nuevo enfoque de tratamiento: vigilancia activa

Teniendo en cuenta el comportamiento indolente del mCPT y la morbilidad potencial que puede surgir de una cirugía innecesaria, los nuevos enfoques se basan en un seguimiento estrecho de las características clínicas y ecográficas del tumor, con decisión de intervención quirúrgica posterior, si es que aparecen evidencias de crecimiento o extensión.[12]

Este protocolo conocido como "vigilancia activa" se centra en los puntos siguientes:

- Seguimiento con ecografía cervical al paciente cada seis meses.
- Recomendación de cirugía si hay evidencia de un incremento de 3 mm en el diámetro máximo sobre el basal o haya crecimiento hacia estructuras adyacentes como tráquea o esófago o metástasis cervical o por elección del paciente.[13]

Los candidatos ideales para este enfoque; es decir, que tienen menor riesgo de progresión serían según los estudios los siguientes:

- Paciente mayor de 60 años, que tenga un nódulo tiroideo solitario con márgenes bien definidos y rodeado por más de 2 mm de parénquima normal.
- Paciente que no tenga evidencia de extensión extratiroidea, metástasis cervical ni a distancia.
- Paciente sin características histológicas agresivas.

Un candidato no apropiado sería aquel menor de 18 años y que no cumpla algunas de las características mencionadas, principalmente metástasis e invasión a tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.[8,14]

Sin embargo, la aplicación de la vigilancia en estos tumores será factible siempre y cuando el médico tratante y el paciente tomen una decisión conjunta basada en el riesgo-beneficio.

Se considera que las complicaciones quirúrgicas impactan directamente en la calidad de vida. También se ha encontrado que el grupo de pacientes bajo vigilancia activa tiene una mejor salud psicológica durante el proceso de la enfermedad. Asimismo, se ha demostrado que la vigilancia activa es más costo-efectiva en los primeros 16 años de seguimiento.[2]

CONCLUSIONES

- Resulta fundamental reevaluar las recomendaciones de tratamiento del microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT), debido al comportamiento indolente de estos tumores.
- La vigilancia activa, según las características de los pacientes, las características ecográficas y las características patológicas del nódulo tiroideo, podría resultar mejor que la cirugía inmediata, en vista también del costo-efectividad y la calidad de vida.
- La vigilancia activa tiene que ser una decisión tomada en conjunto entre el médico y el paciente y, para llevarla a cabo efectivamente, se debe contar con un equipo multidisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;140(4):317.
2. Walgama E, Sacks WL, Ho AS. Papillary thyroid microcarcinoma: optimal management versus overtreatment. Curr Opin Oncol. 2020;32(1):1-6.
3. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017;317(13):1338.
4. Brito JP, Hay ID. Management of papillary thyroid microcarcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(1):199-213.
5. Ahn HS, Welch HG. South Korea's thyroid-cancer "epidemic" turning the tide. N Engl J Med. 2015;373: 2389-90.
6. Ramundo V, Sponziello M, Falcone R, Verrienti A, Filetti S, Durante C, Grani G. Low-risk papillary thyroid microcarcinoma: Optimal management toward a more conservative approach. J Surg Oncol. 2020;121(6):958-963.
7. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid. 2003;13:381-7.
8. Zhang H, Zheng X, Liu J, Gao M, Qian B. Active surveillance as a management strategy for papillary thyroid microcarcinoma. Cancer Biol Med. 2020;17(3):543-554.
9. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21(suppl 5):v214-v219.
10. Boucai L, Bernet V, Shaha A, Shindo ML, Stack BC, Tuttle RM. Surgical considerations for papillary thyroid microcarcinomas. J Surg Oncol. 2017;116(3):269-274.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26:1-133.
12. Miyauchi A, Ito Y. Conservative surveillance management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(1):215-226.
13. Lohia S, Hanson M, Tuttle RM, Morris LGT. Active surveillance for patients with very low-risk thyroid cancer. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020;5(1):175-182.
14. Jeon MJ, Kim WG, Chung KW, Baek JH, Kim WB, Shong YK. Active surveillance of papillary thyroid microcarcinoma: where do we stand? Eur Thyroid J. 2019;8:298-306.

Yodo radiactivo (I-131) en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides

7

Elizabeth Garrido-Carrasco

Desde los primeros años de uso del yodo radiactivo (I-131, radioyodo o RAI, por sus siglas en inglés *radio-active iodine*), ha sido considerado como una terapia altamente precisa y de pocos efectos colaterales, y se ha convertido en el paradigma del tratamiento de cáncer de tiroides (CT), aún en pacientes de riesgos bajo y muy bajo. Su aplicación en la actualidad es cada vez más selectiva.

Sin duda, el I-131 posquirúrgico puede ablacionar los remanentes tiroideos y destruir micrometástasis de enfermedad persistente, lo cual mejora la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida específica por enfermedad, así la *National Cancer Database* (NCDB) mostró que I-131 se asoció a mejora en la sobrevida de pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT) con riesgo intermedio.

Recomendaciones para la elección del tratamiento

Son imprescindibles la clasificación inicial de riesgo de la ATA (*American Thyroid Association*), Tabla 7.1, y el seguimiento activo (Tabla 7.2). Se brinda I-131 según la estratificación de riesgo. Si se trata de riesgo intermedio (RI), el I-131 será para casos seleccionados, como variantes agresivas, enfermedad extratiroidea microscópica y mutaciones BRAF V600E.

Tabla 7. 1. Uso de yodo radioactivo (I-131), según el grado de riesgo

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Extensión extratiroidea (ETE) macroscópica	ETE microscópica	No ETE
Resección incompleta		Resección tumoral completa
	Invasión vascular	No invasión vascular
Metástasis distantes	Metástasis a ganglios regionales	No metástasis regional ni distante
TG sugestiva de mestástasis	Histología agresiva (células altas, columnares, Hobnail)	No histología agresiva
N1 con ganglio(s) ≥ 3cm	N1 o ≥ 6 ganglios (no > 3 cm)	N0 o ≤5 N1 micrometástasis (< 2 mm)
CFT con extensión vascular (> 4 focos)	CPT 1-4 cm	CFT con invasión capsular o mínima invasión vascular (< 4 focos)
	Micro-CPT multifocal con extensión extratiroidea	
I-131 altamente recomendado	I-131 considerado	I-131 no recomendado

La *American Thyroid Association* (ATA), en sus guías publicadas en 2015, recomienda I-131 en pacientes de riesgo alto después de la cirugía, mas no en los de riesgo bajo. Sobre los de riesgo intermedio persiste controversia pues no hay evidencia clara de su beneficio en recurrencias y sobrevida. Tablas 7.1.

Pacientes con riesgo bajo

La guías ATA 2015 no recomiendan I-131 en pacientes de riesgo bajo después de la cirugía.

Pacientes con riesgo intermedio

Los pacientes con RI son motivo de debate para el uso de I-131 poscirugía. Chow y col. encontraron en 256 pacientes con enfermedad extratiroidea, que el I-131 era útil en reducir las recurrencias, pero no todos los investigadores han obtenido este tipo de conclusiones. Kim y col., en Corea del Sur, con 8 297 pacientes en RI, no pudieron demostrar beneficio en recurrencia. Incluso se ha realizado una revisión sistemática, con 11 estudios a favor y 13 en contra del uso de I-131. Esto debido a que la evaluación de la efectividad no es sencilla, pues requiere seguimiento prolongado y, además, existen diferencias tanto étnicas de los pacientes como en los esquemas de tratamiento aplicados.

Así, Carhill y col., en 2015, analizó los datos del *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group* NTCTCSG (n = 4 941), y encontró una asociación favorable entre el uso de I-131 y la sobrevida total de los pacientes en estadios III y IV (en estos con TT). Este beneficio no se encontró en los estadios I ni II. Ruel (n = 21 870) con datos de la *National Cancer Data Base* (NCDB) en pacientes con RI (T1-3 N1 M0/x, T3N0M0/x) asoció RAI con 29 % menor riesgo de muerte ($p < 0,001$), y en menores de 45 años encontró hasta 36 % de reducción; pero este estudio no fue aleatorizado.

En 2018, Zhan (n = 8 601) encontró asociación favorable con la sobrevida total pero no en la sobrevida libre de enfermedad.

Kiernan, en 2015 (n = 32 119), seleccionó pacientes de la NCDB con lobectomía más I-131 (24 %), e identificó al I-131 como factor pronóstico independiente, con mejora de la sobrevida a 5 y 10 años.

Tabla 7.2. Clasificación inicial de riesgo de recurrencia: reestratificación dinámica

Respuesta	Tg no estimulada (TT-RAI)	Tg no estimulada (TT)	Tg estimulada (TT-RAI)	Tg estimulada (TT)	Anti-Tg	US o RCT
– Excelente	< 0,2 ng/mL	< 0,2	< 1	≥ 2	– –	
– Indeterminada	0,2-1 ng/mL	0,2-5	1-10	2-10	Estable o en disminución	–
– Bioquímica incompleta	≥ 1	≥ 5	≥ 10	≥ 10	Crecientes	–
– Estructural incompleta	x	x	x	x	x	Evidencia estructural o funcional

En junio de 2020, el grupo del hospital West China, de la Universidad de Schuan, publicó un estudio de 23 107 pacientes, sobre los efectos del I-131 en pacientes con riesgo intermedio. Además de determinar que el sexo masculino, la edad de 45 años o más, un tamaño tumoral mayor de 20 mm, multifocalidad, la extensión extratiroidea y las metástasis ganglionares, son características clínico-patológicas que incrementan el riesgo de muerte específica, observaron que la mortalidad específica por CDT fue 1,1 %. Las sobrevidas total y específica por enfermedad fueron significativamente mejores en los pacientes que recibieron I-131 (95,4 % vs. 88,7 % y 98,3 % vs. 95,7 %, respectivamente, $p < 0,001$).

Pacientes con riesgo alto

En los CT avanzados, el I-131 tiene un lugar preferencial en la terapia. La dosis máxima de I-131 aún está en debate. También se debe tener en cuenta que además del I-131, existen otras alternativas terapéuticas como la cirugía (en caso de enfermedad oligometastásica), la radioterapia y los inhibidores multitirosina cinasas (en los refractarios), la ablación térmica y la etanolización (en las lesiones del lecho tiroideo), la quimioembolización (en metástasis al hígado) y la cementación, bisfosfonatos y anticuerpos monoclonales (en las metástasis óseas).

Yang, en 2017 (n = 11 832), encontró que la mortalidad por toda causa a 5 y 10 años, en todos los estadios TNM, se duplicó en los que no recibieron I-131; aunque el sesgo en este estudio fue la edad, era mayor en los que no recibieron I-131. Tras la revisión, se concluyó el beneficio.

Refractariedad al I-131

Existen diferentes escenarios clínicos que sugieren refractariedad al I-131. Muchos de estos pacientes fallecen tres a cinco años después. La identificación de tales escenarios y la valoración de su pertinencia es clave, pues si la refractariedad verdaderamente existe, no está indicado más tratamiento con I-131.

Las causas de refractariedad son las siguientes:

- **Rastreo corporal total (RCT) diagnóstico negativo**. El tumor no es capaz de concentrar I-131.
- **RCT postratamiento negativo**. Aquí el tumor pierde habilidad para concentrar I-131. Debe tenerse en cuenta que en 7,12 % de metástasis aparentemente no captadoras, puede objetivarse captación según el tiempo de captura de imágenes.
- **RCT presente solo en algunos focos tumorales**. En este caso podría plantearse métodos mixtos de tratamiento (I-131 incluido).
- **Metástasis que progresan a pesar de captar I-131**. Se denomina así a las metástasis que progresan a pesar de dosis mayores de 600 milicurios (mCi), valor arbitrariamente establecido.

Considerar que el lento crecimiento no necesariamente significa falla de tratamiento.

LOS NUEVE PRINCIPIOS DE MARTINICA

En 2019, con la participación de la ATA, EANM (*European Association of Nuclear Medicine*), ETA (*European Thyroid Association*) y la SNMMI (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*), entre otras sociedades medicocientíficas, se realizó el consenso de Martinica, sobre el uso del I-131 en el CT.

Los principios del consenso fueron los siguientes:

- La cooperación interdisciplinaria es imprescindible en el manejo óptimo del CT.
- Las metas del tratamiento con I-131 deben identificarse como ablativa (residual), adyuvante (sospecha de enfermedad, pero no identificación de remanente) o tratamiento de enfermedad conocida o recurrente.
- La evaluación del estatus posquirúrgico es indispensable para optimizar la selección de pacientes para tratamiento con I-131.
- La evaluación del estatus posquirúrgico con TG, ultrasonido y scan I-131 debe ser estandarizada y es parte integral en la rutina de cuidados clínicos.
- Pese a lo anterior, la selección de pacientes para I-131 requiere considerar múltiples factores y no solo el estatus posquirúrgico y la estratificación de riesgo.
- La óptima actividad de I-131 administrado puede no estar determinada por la literatura. Aún entre los pacientes con bajo riesgo existen los que tienen enfermedad residual.
- Las características que clasifican a los pacientes como refractarios al I-131 no deben usarse como criterios definitivos de recomendación, sino para estratificar el riesgo respecto a la probabilidad de respuesta a la terapia con I-131.
- El término "refractario" dependerá del desarrollo de técnicas de estudio nuevas, estudios gammagráficos estandarizados y del desarrollo de terapias de rediferenciación.
- Se requieren estudios prospectivos para identificar el uso óptimo de I-131. Se requerirían seguimientos de 10 a 15 años para ver la sobrevida total y libre de enfermedad.

En conclusión, el I-131 en los casos de riesgo bajo y riesgo muy bajo no muestra beneficio. En los casos de riesgo intermedio, la evidencia por ahora sugiere su uso, aunque continúa en revisión. En cambio, en los pacientes con alto riesgo de recurrencia, el I-131 forma parte del "estándar de cuidado".

La estratificación inicial y la reestratificación dinámica son imprescindibles para la decisión sobre el uso de I-131, y deben constituir parte de la evaluación de rutina en los pacientes con CT. Las sociedades científicas inmersas en el uso del I-131 como tratamiento del CT apoyan una evaluación exhaustiva e integral de los pacientes para estimar su aplicación.

Bibliografía

1. Liu FH, Kuo SF, Hsueh C, Chao TC, Lin JD. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. J Surg Oncol. 2015;112:149-154.
2. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1529-1536.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

4. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indi- cations of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. Endocr Relat Cancer. 2006;13:1159-1172.
5. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, et al. Radioactive iodine ablation may not decrease the risk of recurrence in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer- 2016;23:367-376.
6. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1748-1761.
7. Carhill A, Litofsky D, Ross D, Jonklaas J, Cooper D, Brierley J, Ladenson P, et al. Long term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3270-3279.
8. Zhang H, Cai Y, Zheng L, Zhang Z, Jiang N. Postoperative radio-active iodine-131 ablation is not necessary among patients with intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma: a population-based study. Hell J Nucl Med. 2017;20:3-10.
9. Kiernan CM, Parikh AA, Parks LL, Solórzano CC. Use of radioiodine after thyroid lobectomy in patients with differentiated thyroid cancer: does it change outcomes? J Am Coll Surg. 2015;220:617-25.
10. Wang X, Zhu J, Li Z, Wei T. The benefits of radioactive iodine ablation for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. PLoS ONE 2020;15(6): e0234843. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0234843.
11. Fervurg FA, Flux G, Giovanella L, Van Nostrans D, Muylle K, Luster M. Di Differentiated thyroid cancer patients potentially benefitting from postoperative I-131 therapy: a review of the literature of the past decade. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2020;47:78-83 https://doi.org/10.1007/s00259-019-04479-1
12. Tuttle M, Ajuja S, Avram A, Bernet V, Bourget P, Daniels G, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of 131 I therapy in differentiated thyroid cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. Thyroid. 2019;29(4):461-470.

Segunda neoplasia maligna primaria en el paciente con cáncer diferenciado de tiroides

8

Gerson Siura-Trevejo
Karina Portillo-Flores

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en la mayoría de los casos incluye cirugía, ablación con yodo radioactivo (I-131, RAI, por sus siglas en inglés) del tejido tiroideo remanente, y terapia supresora de tirotropina con levotiroxina. El aumento de la incidencia, la mejora del pronóstico y la edad relativamente temprana para el diagnóstico de cáncer de tiroides, junto con el empleo de I-131, han generado preocupaciones sobre el desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con cáncer de tiroides, que son neoplasias malignas no tiroideas, diagnosticadas posterior al diagnóstico de cáncer de tiroides.[1] Su incidencia se ha relacionado con la edad, la latencia de enfermedad del CDT, la dosis de radiación recibida mediante el tratamiento con I-131 o radioterapia, la predisposición genética y la presencia de síndromes familiares como poliposis adenomatosa familiar, complejo de Carney y síndrome de Cowden.[2]

Varios estudios han analizado principalmente el posible papel causal del tratamiento con I-131 en el desarrollo de estas neoplasias.

Una revisión sistemática, publicada en 2015, encontró una incidencia de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con CDT expuestos al I-131 del 2,7 % al 8,7 %, después de un tiempo de seguimiento de 7 a 13 años. Asimismo, se identificó una relación dosis-respuesta entre la cantidad de I-131 administrado y su incidencia.[3] Esta relación dosis-respuesta también ha sido encontrada en otros estudios.[4,5]

En estos estudios la incidencia de segundas neoplasias aumentó cuando la actividad media de I-131 recibido fue mayor a 100 milicuries (mCi). Uno de estos estudios analizó, además de la incidencia, la mortalidad relacionada con el desarrollo de segundas neoplasias y encontró que una dosis acumulada de I-131 de muy alta actividad (≥ 1 000 mCi) aumentó la mortalidad relacionada con segundas neoplasias y disminuyó la mortalidad específica por CDT, lo que al final resultó en una mortalidad por todas las causas similar al grupo que recibió una dosis acumulada de I-131 de baja actividad (30-150 mCi).[5]

Respecto a las segundas neoplasias más frecuentes identificadas, se encuentran los tumores óseos, de tejidos blandos y colorrectales, así también como las leucemias, mientras que su correlación con el desarrollo de cáncer de mama aún no es concluyente.[3,4,6] Cuando se ha evaluado la incidencia en relación al sexo, se ha encontrado una mayor incidencia de cáncer de mama en población femenina y una mayor incidencia de leucemia y neoplasias malignas del tracto digestivo en varones.[7,8]

CONCLUSIONES

- La evidencia apunta a una correlación dosis respuesta de I-131 con la presencia de segundas neoplasias malignas primarias por encima de los 100 mCi, a predominio de neoplasias malignas de hueso, tejidos blandos, leucemias y neoplasia maligna colorrectal, mientras que se requieren mayores estudios para definir una correlación con neoplasia maligna de mama.
- El uso repetido de dosis altas de I-131 para el tratamiento de pacientes con CDT persistentes que responden al I-131 necesita una consideración cuidadosa de los beneficios individuales frente al riesgo de desarrollar segundas neoplasias primarias.
- En la actualidad, a manera de prevención, se propone la vigilancia activa para evitar riesgos mayores de dosis acumuladas de I-131.

Referencias bibliográficas

1. Mei X, Yao X, Feng F, Cheng W, Wang H. Risk and outcome of subsequent malignancies after radioactive iodine treatment in differentiated thyroid cancer patients. BMC cancer. 2021;21(1):1-8.
2. Okere P, Olusina D, Shamim S, Shandra V, Tushar M, et al. Pattern of second primary malignancies in thyroid cancer patients. Nigerian J Clin Pract. 2013;16(1):96-99.
3. Clement S, Peeters R, Ronckers C, Links T, van den Heuvel-Eibrink M, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma– a systematic review. Cancer Treat Rev. 2015;41(10):925-34.
4. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini M, Hall P, Schvartz C, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer.2003;89(9):1638-1644.
5. Khang A, Cho S, Choi H, Ahn H, Yoo W, et al. The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative (131) I dose over 37 GBq. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(1):117-23.
6. Reiners C, Schneider R, Platonova T, Fridman M, Malzahn U, et al. Breast cancer after treatment of differentiated thyroid cancer with radioiodine in young females: what we know and how to investigate open questions. Review of the literature and results of a multi-registry survey. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:381. doi: 10.3389/fendo.2020.00381.
7. Karaköse M, Çordan I, Can M, Kocabas M, Kulaksızoglu M, et al. Incidence of second primary malignancies in patients with thyroid cancer in the Turkish population. Turk J Med Sci. 2019;49(5):1529-1533.
8. Fridman M, Krasko O, Levin L, Veyalkin I, Lam AK. Second primary malignancies in patients with papillary thyroid carcinoma after effect of post-chernobyl irradiation: A risk analysis of more than two decades of observations. Cancer Epidemiol. 2021;70:101860.

Rol actual de la terapia supresiva en el cáncer diferenciado de tiroides

9

José Paz-Ibarra

La incidencia de cáncer de tiroides (CT) va en aumento y se prevé que esta enfermedad se convierta en el cuarto tipo de cáncer más importante en todo el mundo. De 1990 a 2013, la tasa de incidencia mundial estandarizada por edad de CT aumentó en un 20 %. Este aumento global de la incidencia se ha atribuido a varios factores, que incluyen una mayor detección de tumores tempranos, la elevada prevalencia de factores de riesgo individuales modificables (por ejemplo, obesidad) y una mayor exposición a factores de riesgo ambientales (por ejemplo, niveles de yodo).[1-3]

Las hipótesis probadas y novedosas sobre cómo los factores de riesgo modificables y las exposiciones ambientales podrían estar impulsando el aumento mundial de la incidencia de CT ya fueron descritas previamente. Aunque la detección excesiva y el mayor diagnóstico de enfermedades posiblemente clínicamente insignificantes podrían tener un papel en ciertas partes del mundo, otras áreas podrían estar experimentando un verdadero aumento en la incidencia, debido a los elevados riesgos de exposición. En la era actual de la medicina personalizada, los datos de los registros nacionales e internacionales deben aplicarse para identificar las poblaciones que tienen un mayor riesgo de desarrollar CT.[1,2]

La incidencia de CT es mayor en los países de ingresos altos en comparación con los países de ingresos bajos y medios. La variabilidad global en la incidencia del CT se ha atribuido a múltiples causas, como las diferencias en las prácticas de diagnóstico, los sistemas de atención de la salud, las exposiciones ambientales y los factores de riesgo individuales. La mortalidad relacionada con el CT varía según la región. En su mayor parte, los países de ingresos altos han experimentado una disminución en la mortalidad, mientras que los países de ingresos medianos experimentan tasas de mortalidad más altas relacionadas con el CT.[1,3]

El tratamiento clásico del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) fue tiroidectomía, ablación con radioyodo (I-131) y terapia supresiva (TS) con levotiroxina (L-T4). Esta última con base en el efecto trófico de las células foliculares tras la activación del receptor de tirotropina (TSHr) en su membrana.

En la actualidad, existe una tendencia a individualizar el tratamiento de los pacientes con CDT basados en sus características y en su estratificación del riesgo de recidiva desde la indicación o no de cirugía, la extensión de la misma de ser el caso, la necesidad de ablación con I-131 y el uso de L-T4 en dosis de sustitución o supresión.

El metanálisis de McGriff y col. mostró que el tratamiento con altas dosis de L-T4 es efectivo, aunque con un débil grado de significación, para mejorar la sobrevida de los pacientes con CDT. Analizaron 10 artículos, los cuales tampoco estaban exentos de importantes limitaciones metodológicas, como por ejemplo: cinco de ellos pertenecían a dos grupos de investigadores; el artículo de Young solo analizó CFT y el de Sanders y Rossi únicamente incluyó carcinomas ocultos,

es decir, aquellos que habían sido diagnosticados en fase metastásica. Las series descritas recogieron casos de CDT de una antigüedad considerable (el de Wanebo finalizó en 1976; el de Cady incluyó sujetos tratados de CDT entre 1931 y 1970; el de Sanders y Rossi analizó un grupo de pacientes controlados entre 1940 y 1990; la muy referenciada serie de Mazzaferri y Jhiang comprendió casos de 1950 a 1993). Resulta evidente que los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados en esos pacientes no son extrapolables a la época actual. Por último, el número de casos de las distintas series también era limitado: Sanders y Rossi (n = 92) y el de Pujol y col., uno de los artículos más citados para demostrar la eficacia de la TS (n = 121).[4] Figura 9.1.

Estudios posteriores tratan de establecer un punto de corte en los niveles de TSH que se correlacionan con una mayor o menor riesgo de recidiva y/o muerte. Jonklaas y col. estratificaron la eficacia de la TS como sigue: en los estadios I la sobrevida no se relacionó con el nivel de supresión de la TSH; en los estadios II, existió una relación directa, pero a partir de valores de TSH > 3 mU/L. En los estadios III y IV la TS mostró una clara correlación con la sobrevida.[5] Hovens y col., por su lado, definieron un valor de TSH de alrededor de 2 mU/L como el punto de corte que mejor discriminó el riesgo de recidiva de la enfermedad.[6]

El ensayo controlado aleatorio, abierto, de un solo centro, por Sugitani y Fujimoto, marcó un hito importante en relación a la TS en CDT, con el objetivo de probar la hipótesis de que la sobrevida libre de enfermedad (SLE) para el carcinoma papilar de tiroides (CPT) en pacientes sin supresión de TSH no es inferior a la de los pacientes con supresión de TSH, reclutaron alrededor de 430 pacientes tratados quirúrgicamente y los distribuyeron en dos grupos: uno con supresión de la

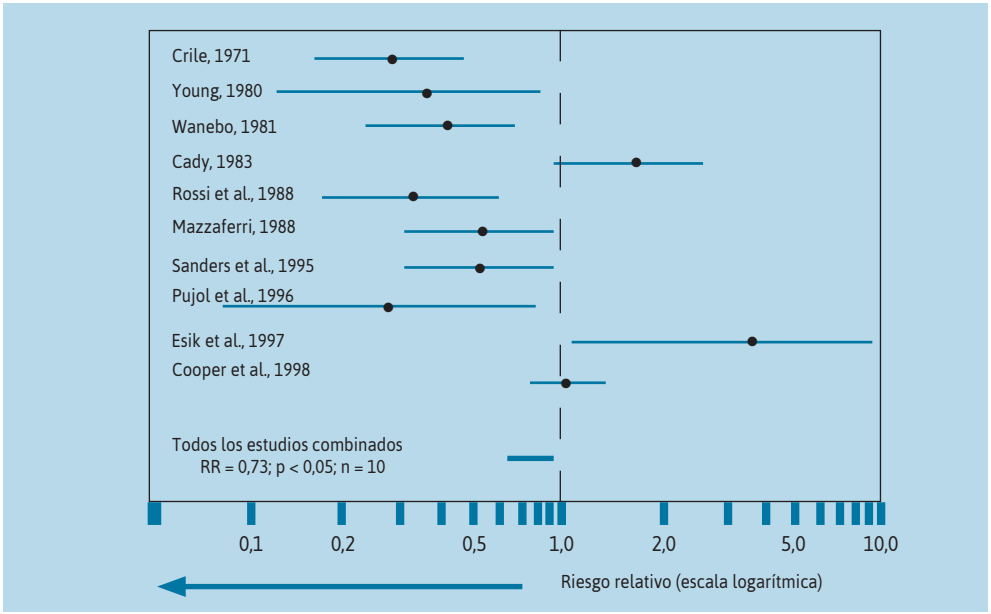


Figura 9.1. Cocientes de riesgo de incidencia e intervalos de confianza del 95 % para los 10 estudios individuales incluidos en el metanálisis de McGriff, designados como un círculo relleno y barras horizontales sólidas que lo flanquean. Se calculó un valor de riesgo relativo (RR) combinado mediante una prueba de Mantel-Haenszel para todos los estudios de forma acumulativa y se muestra justo encima del eje x, que está en una escala logarítmica. Los estudios individuales se designan con el nombre del primer autor y el año de publicación. Tomado de McGriff et al.[4]

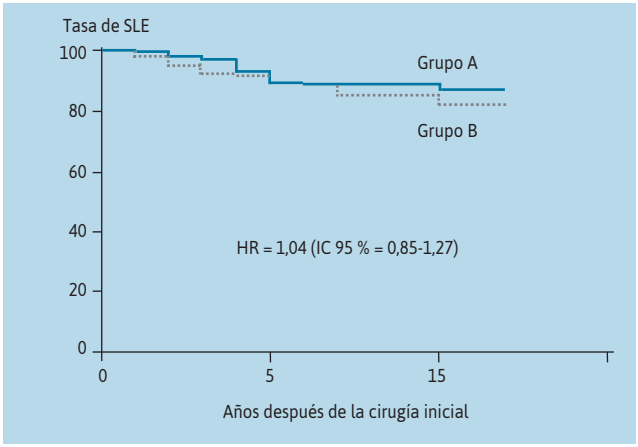


Figura 9.2. Curva de sobrevida libre de enfermedad (SLE) para pacientes con terapia supresiva (grupo A) y sin terapia supresiva (grupo B); en todos los pacientes. Tomado de Sugitani.[7]

TSH (< 0,01 mU/L) y el otro con niveles de TSH dentro de los valores normales; en un periodo de seguimiento medio de siete años no encontraron diferencia significativa entre ambos grupos en relación a tiempo libre de enfermedad, recidivas, tiempo de aparición de estas, metástasis a distancia, mortalidad global y mortalidad específica.[7] Figura 9.2.

Dos trabajos posteriores, Ito[8] y Diessl,[9] demostraron los beneficios de la TS en CDT. La supresión de TSH conducía a mayor sobrevida en pacientes con CDT con metástasis a distancia. Figura 9.3.

Diessl, además, no observó ningún beneficio adicional en la sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica con TSH < 0,03 mU/L vs. TSH < 0,1 mU/L.[9] Figura 9.4.

El *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group* en una cohorte prospectiva de más de 5 000 pacientes, durante una media de seguimiento de seis años establecieron los efectos de grados moderados de supresión de TSH: los rangos subnormales (0,1-0,4mU/L) a rangos normales (0,4-4mU/L) condujeron a mejores resultados en pacientes en todas las etapas de la enfermedad, en comparación con sujetos con niveles séricos de TSH en los rangos normales a elevados.[10] Figura 9.5.

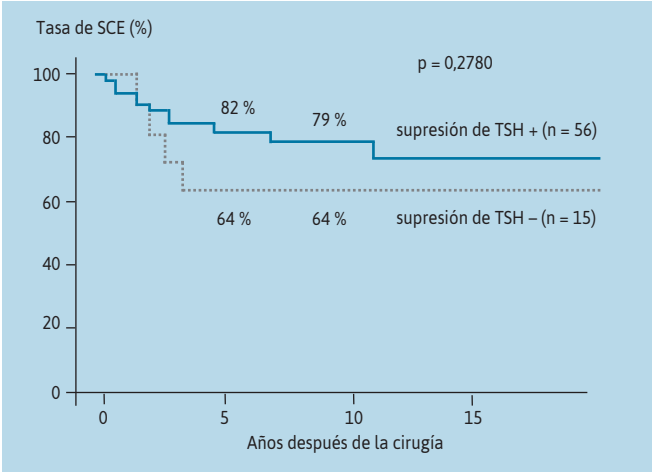


Figura 9.3. Comparación de sobrevida por causa específica (SCE) entre pacientes sometidos y no sometidos a supresión de TSH. Tomado de Ito.[8]

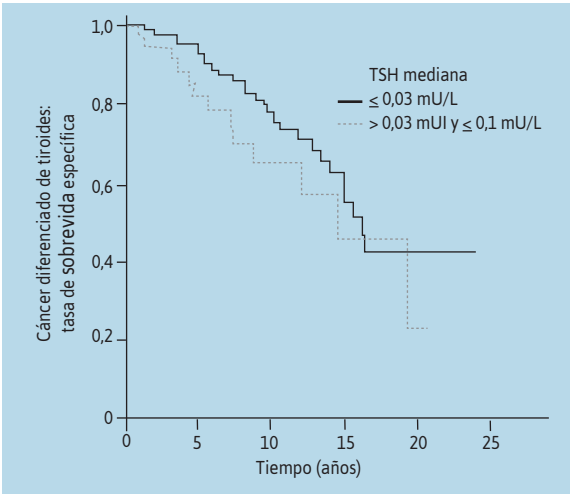


Figura 9.4. Pacientes con un nivel medio de TSH de ≤ 0,03 mU/L y aquellos con un nivel de TSH > 0,03 pero ≤ 1 mU/L (P = 24) muestran una sobrevida similar. Tomado de Diessl.[9]

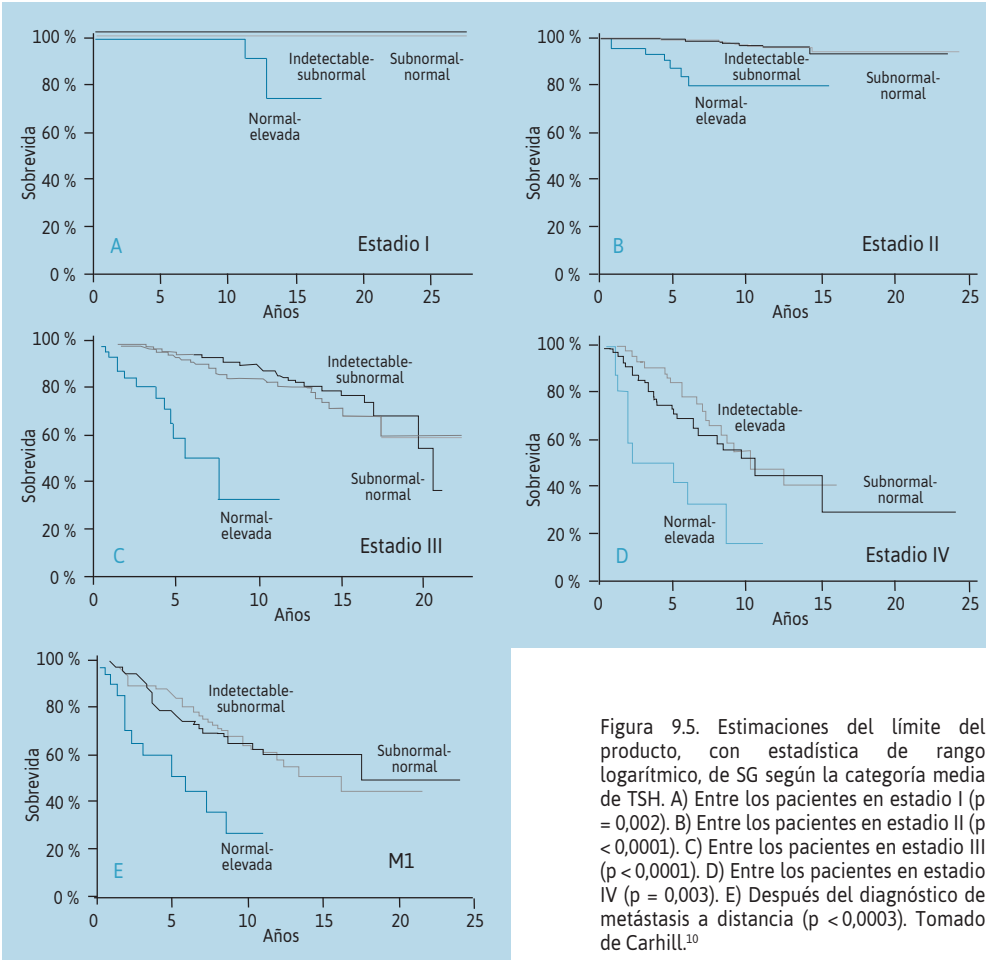


Figura 9.5. Estimaciones del límite del producto, con estadística de rango logarítmico, de SG según la categoría media de TSH. A) Entre los pacientes en estadio I (p = 0,002). B) Entre los pacientes en estadio II (p < 0,0001). C) Entre los pacientes en estadio III (p < 0,0001). D) Entre los pacientes en estadio IV (p = 0,003). E) Después del diagnóstico de metástasis a distancia (p < 0,0003). Tomado de Carhill.[10]

Respuesta	Porcentaje de enfermedad estructural al final del seguimiento	Implicancias del manejo		Objetivo TSH
– Respuesta excelente	1 %-4 %	Tg no estimulada cada 1 a 2 años Rol menor de la ecografía cervical		0,5-2 mU/L
– Respuesta indeterminada	15 %-20 %	Hallazgos no específicos / Tg / anti-Tg		0,5-1 mU/L
– Respuesta bioquímica incompleta	20 %	– Disminución de Tg o de anti-Tg	– Observación – Ecografía cervical cada 2 a 3 meses	0,5-1 mU/L
		– Aumento de Tg o de anti-Tg	– Tomografía PET/CT-FDG, etc.	
– Respuesta estructural incompleta	50 %-85 %	– Localización de la enfermedad – Tasa de progresión – Avidez por radioyodo	– Cirugía – Radiación de haz externo – Inhibidores de la multicinasa – Vigilancia activa	< 0,1 mU/L

Figura 9.6. Niveles objetivos de TSH en los pacientes con CDT, según la actual estratificación dinámica del riesgo de recidiva. Adaptado de Pitoia.[11]

Con base en lo anterior y según la estratificación dinámica del riesgo de recidiva de los pacientes con CDT actualmente aceptada, se ha determinado los niveles objetivos de TSH. Pitoia lo presenta muy bien en la Figura 9.6.

Del mismo modo, no se debe olvidar que la TS conlleva a potenciales riesgos a considerar en cada paciente y que pueden influenciar en los rangos de TSH a alcanzar en los pacientes. Figura 9.7.

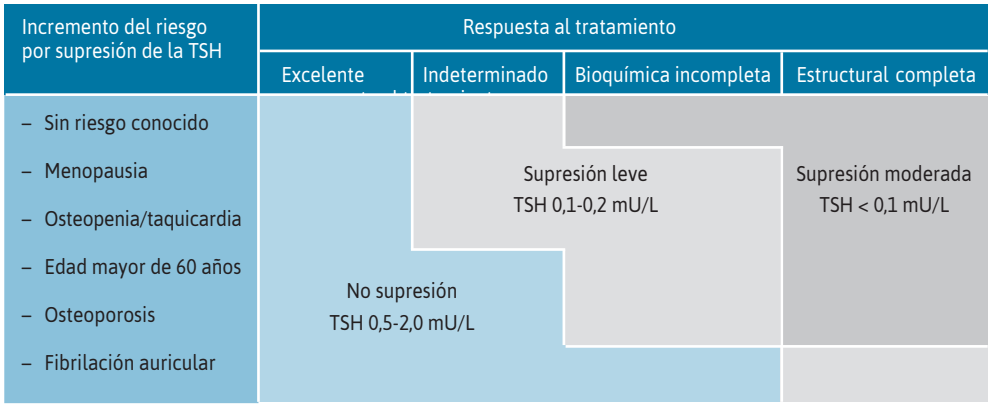


Figura 9.7. Incremento del riesgo por supresión de la TSH y la respuesta al tratamiento. Adaptado de Biondi y Cooper.[12]

CONCLUSIONES

- La terapia supresiva es una estrategia para reducir los niveles séricos de tirotropina (TSH) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con la esperanza de que mejore los resultados.
- Falta evidencia de mejores resultados con la supresión de TSH, excepto en pacientes con enfermedad más avanzada.
- El hipertiroidismo iatrogénico producido por la terapia de supresión puede provocar resultados adversos como osteoporosis, fracturas y enfermedades cardiovasculares, incluida la fibrilación auricular.
- El uso de la supresión debe basarse en la evaluación del riesgo inicial y del riesgo continuo del estado de la enfermedad. Siempre que sea posible, debe usarse la menor cantidad de levotiroxina.

Referencias bibliográficas

1. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(1):17-29. doi: 10.1038/s41574-019-0263-x.
2. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. Head Neck. 2018;40(4):855-866. doi: 10.1002/hed.25029.
3. Ferlay J, et al. Global cancer observatory: cancer today. Available at: https://gco.iarc.fr/
4. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann Med. 2002;34(7-8):554-64. doi: 10.1080/078538902321117760.
5. Jonklaas J, Sarlis, N, Litofsky, D, Ain K, Bigos T, Brierley J, et al. Thyroid. 2006.1229-1242.http://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1229.
6. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2610-5. doi: 10.1210/jc.2006-2566.
7. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(10):4576-83. doi: 10.1210/jc.2010-0161.
8. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. Endocr J. 2010;57(6):523-31. doi: 10.1507/endocrj.k10e-019.
9. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(4):586-92. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x.
10. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(9):3270-3279. doi:10.1210/JC.2015-1346.
11. Pitoia F, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2019;26(10):R553-R566. doi: 10.1530/ERC-19-0213.
12. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone suppression therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(1):227-237. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.008.

Dinámica de los anticuerpos antitiroglobulina en el cáncer diferenciado de tiroides

10

Carolina Salas-Rodríguez

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), considerado con un excelente pronóstico y una sobrevida a 10 años del 85 % al 93 %, tiene marcadores tumorales de seguimiento como la tiroglobulina (Tg) sérica, cuyos niveles séricos y su valor absoluto son muy útiles y su rendimiento analítico mejora según el tipo de ensayo inmunométrico utilizado, sean de primera generación (sensibilidad de la detección de 0,5 a 1,0 µg/L) o de segunda generación.[1-3]

Fisiológicamente, la presencia de los anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg), producidos por los linfocitos que reaccionan contra autoanticuerpos tiroideos y se infiltran progresivamente en la glándula tiroidea, hasta en un 30 % de los pacientes con CDT, afecta la confiabilidad de la Tg. Se espera que luego del tratamiento primario del CDT (quirúrgico), la desaparición del estímulo antigénico da una reducción progresiva o la desaparición de la producción de anti-Tg, en un tiempo medio de tres años.[1,2,4]

Por lo tanto, se plantean hipótesis que expliquen la persistencia de los anti-Tg sin evidencia de enfermedad. Entre estas se considera a la presencia de poco tejido tiroideo normal residual, la coexistencia de tiroiditis autoinmune subyacente o la producción por algunas células de memoria linfocítica con una respuesta inmune al proceso inflamatorio por la tumorogénesis, en la que las moléculas de Tg modificadas por cambios postraduccionales se comportan como antígenos con gran inmunogenicidad.

Surge la pregunta, si la presencia de un remanente de tiroides posoperatoria normal podría mantener el estímulo para la producción de anticuerpos, que, así, afectaría la desaparición del suero anti-Tg, pues la respuesta aún no se ha aclarado. Lo que sí se debe considerar es que la aparición de *novo* o la persistencia o el aumento de los niveles de anti-Tg después de tiroidectomía total y de radioyodo ablación es un factor de riesgo significativo de persistencia o enfermedad recurrente.[3-5]

La interferencia de los anti-Tg y la medición de Tg sérica dependen del tipo de ensayo empleado para su medición. El radioinmunoensayo (RIA) brinda valores de Tg bajos falsos o a veces elevados, es el método más resistente a los anti-Tg. Los ensayos inmunométricos (IMA) dan valores de Tg falsos negativos (bajos o indetectables). La espectrometría de masas en tándem no son propensos a la interferencia de anti-Tg, pero este método carece sensibilidad en comparación con la IMA o RIA. Por lo expuesto, la Tg sérica pierde su valor como marcador tumoral, la interferencia es variable entre pacientes y se debe considerar que la presencia de infiltración linfocitaria en la histología está altamente correlacionada con la presencia de anti-Tg. Algunos autores sugieren que una Tg pretiroidectomía indetectable sugeriría interferencia de anti-Tg y permitirá predecir la interferencia posoperatoria de anti-Tg en el mismo paciente si se utiliza el mismo ensayo.[5-7]

El abordaje clínico de las mediciones de anti-Tg involucra parámetros a considerar, como utilizar el mismo ensayo laboratorial, una precisión entre ensayos baja (< 10 %) durante los intervalos de seis a doce meses, si se desea evaluar la tendencias de los anticuerpos, considerar los límites del fabricante y cortes de sensibilidad funcional, para definir el estado positivo de anti-Tg que puede variar hasta 200 veces. Se debe recordar que la interferencia puede ocurrir en concentraciones de anti-Tg detectable por debajo del límite de referencia (límite de anti-Tg) y que este valor es específico para identificar la enfermedad tiroidea autoinmune y no para definir la interferencia con Tg. La heterogeneidad de los epítopos a los que se dirigen los anticuerpos y su reconocimiento en diferentes ensayos de anti-Tg es causa de variación. En este último parámetro, los individuos sanos con anti-Tg positivo muestran un patrón amplio de unión al epítopo, los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) reconocen una restricción de número de epítopos de Tg y en el CDT se muestra ambos patrones.[3,8]

La presencia de la relación entre los epítopo de anti-Tg específico y los resultados clínicos en anti-Tg positivo ha sido descrita por Lupoli y col., en la Universidad Federico II de Nápoles, Italia, durante un seguimiento de ocho años a 61 pacientes con CDT. Se clasificó como enfermedad recurrente/progresiva (DTC-I) o libre de enfermedad (DTC-II) y se empleó un panel de 10 tipos de anticuerpos monoclonales de TG (anti-Tg-M, murino) que reconocía seis grupos de antígenos de Tg. Se encontró que el 81 % de pacientes con enfermedad recurrente/persistente presentaron especificidades de anti-Tg (dominio grupos I, III y IV) vs. el 17 % de los pacientes con anti-Tg sin restricciones. De esta manera, se planteó que los anti-Tg restringidos por epítopos pueden apuntar a una molécula de Tg más agresiva de tiroides con propiedades promotoras del crecimiento, mientras que los que no presentaron restricciones de anti-Tg podrían representar una respuesta fisiológica a la liberación de Tg después de la glándula tiroides inducida por cirugía o ablación.[3]

Dentro de la dinámica de los anti-Tg se debe considerar que el patrón de persistencia de niveles estables o aumento de anti-Tg durante el seguimiento se asocia con la enfermedad activa. Esto ha sido demostrado por Bueno y col., en Buenos Aires, Argentina, en 116 pacientes posoperados de tiroidectomía total con o sin radioyodo ablación, durante un seguimiento de 53 meses. Se encontró que la respuesta estructural incompleta, según los valores de anti-Tg, fue de un 3 % en pacientes con anti-Tg en descenso, 19 % en pacientes con niveles estables y 43 % en pacientes con anti-Tg en aumento ($p = 0{,}004$). Estos resultados coinciden con el obtenido previamente por Reverter y col. en Barcelona, España, que, en 98 pacientes con CDT, durante un seguimiento de seis años, encontraron que el patrón que representa la persistencia de niveles estables o aumento de anti-Tg estuvo asociado con la enfermedad activa.[1,5,8]

La utilidad de los anti-Tg y su uso a lo largo del tiempo como marcador tumoral o incluso sustituto de Tg deben considerar su baja prevalencia en los pacientes, la falta de definición de la magnitud de la variación del nivel de anti-Tg y el período de tiempo para que las concentraciones tengan una tendencia significativa y los pocos datos sobre niveles de anti-Tg a lo largo del tiempo en pacientes con CDT con tiroidectomía sin ablación con radioyodo.

No se debe olvidar que en el CDT con anti-Tg positivos, una Tg indetectable no puede juzgarse como la ausencia de enfermedad y se clasifica como "respuesta indeterminada".[4,7,8]

Referencias bibliográficas

1. Shen CT, Zhang XY, Qiu ZL, Sun ZK, Wei WJ, Song HJ, et al. Thyroid autoimmune antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: a double-edged sword? Endocrine. 2017;58(1):176-183. doi: 10.1007/s12020-017-1401-7.
2. Li C, Yu W, Fan J, Li G, Tao X, Feng Y, et al. Thyroid functional parameters and correlative autoantibodies as prognostic factors for differentiated thyroid cancers. Oncotarget. 2016;7(31):49930-49938. doi: 10.18632/oncotarget.10236.
3. Lupoli GA, Okosieme OE, Evans C, Clark PM, Pickett AJ, Premawardhana LD, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibody epitopes in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):100-8. doi: 10.1210/jc.2014-2725.
4. Gianoukakis AG. Thyroglobulin antibody status and differentiated thyroid cancer: what does it mean for prognosis and surveillance? Curr Opin Oncol. 2015;27(1):26-32. doi: 10.1097/CCO.0000000000000149.
5. Bueno F, Falcone MGG, Peñaloza MA, Abelleira E, Pitoia F. Dynamics of serum antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer. Endocrine. 2020;67(2):387-396. doi: 10.1007/s12020-019-02112-7.
6. Reverter JL, Rosas-Allende I, Puig-Jove C, Zafon C, Megia A, Castells I, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. J Thyroid Res. 2020;2020:8312628. doi: 10.1155/2020/8312628.
7. Xu J, Bergren R, Schneider D, Chen H, Sippel RS. Thyroglobulin antibody resolution after total thyroidectomy for cancer. J Surg Res. 2015;198(2):366-70. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.094.
8. Yin N, Sherman SI, Pak Y, Litofsky DR, Gianoukakis AG; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. The de novo detection of anti-thyroglobulin antibodies and differentiated thyroid cancer recurrence. Thyroid. 2020;30(10):1490-1495. doi: 10.1089/thy.2019.0791.

Terapia no quirúrgica en la recidiva del cáncer diferenciado de tiroides

11

María Churampi-López

El cáncer papilar de tiroides (CPT) es el subtipo más frecuente de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y tiene excelente pronóstico. La tasa de recurrencia del CPT a nivel cervical varía del 20 % al 59 %, y depende de factores como la edad, la variante histológica del tumor primario, la extensión de la enfermedad y la terapia quirúrgica inicial, entre otros.[1]

Según la Guía de tratamiento de Cáncer Diferenciado de Tiroides de la Asociación Americana de Tiroides de 2015, ecográficamente se define como adenopatía metastásica, según la ubicación en la cadena cervical, de la manera siguiente:[2]

- En el compartimento central, la adenopatía con longitud mayor de 8 mm en su diámetro menor.
- En el compartimento lateral, la adenopatía con longitud mayor de 10 mm en su diámetro menor.

Ante el diagnóstico de recurrencia por CDT, el tratamiento quirúrgico es la terapia de elección. Sin embargo, en determinadas circunstancias, se puede optar por terapias no quirúrgicas como en los casos siguientes:

- Pacientes con riesgo quirúrgico elevado, por la presencia de múltiples comorbilidades preexistentes.
- Cirugía cervical previa.
- Radioterapia cervical previa.
- Pacientes que rechacen la terapia quirúrgica.

En tales circunstancias, como una alternativa a la terapia quirúrgica se plantea a la ablación térmica (ablación con láser o con radiofrecuencia) y a la ablación química (inyección percutánea con etanol).

Según recomendaciones de varios autores para lograr la terapia ablativa, debe restringirse a pacientes con tres o menos lesiones recurrentes a nivel cervical y sin evidencia de lesiones metastásicas a distancia.[3]

Ablación por instilación percutánea de etanol

Esta técnica se empleó en el tratamiento de neoplasias hepáticas metastásicas y, en 1990, fue usada por Livagri, en el tratamiento de nódulo autónomo tiroideo.[4]

La inyección percutánea de alcohol provoca necrosis por coagulación, trombosis de vasos pequeños y fibrosis perilesional del tumor a tratar.

Materiales y procedimiento

- Alcohol de 95 a 99 °.
- Agujas de 21 a 25 G.
- Jeringa de 1 mL.
- Ubicación de la adenopatía a tratar.
- Cálculo de volumen inicial: D1 (diámetro longitudinal) x D2 (diámetro transversal) x D3 (diámetro anteroposterior) x 0,52.
- Mediante la jeringa y bajo guía ecográfica, se accede a la zona periférica y profunda de la adenopatía y se instila alcohol en volumen de 0,1 a 1 mL.
- Inmediata y posteriormente a la instilación, el área tratada se tornará ecogénica por un breve período de tiempo, por lo usual, menor de un minuto.
- La aguja será reposicionada en el área aún no tratada, visualizada con el Doppler, y se repetirá el procedimiento siempre previa visualización de la aguja.
- El procedimiento se dará por concluido cuando se logre tratar toda la lesión o cuando el paciente refiera dolor.

En el metanálisis realizado por Chong y col., se encontró que con la ablación por etanolización se logró una reducción de volumen inicial mayor del 50 % en el 89,5 % de los casos.[1]

Ablación por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia es un procedimiento recientemente utilizado en el tratamiento de múltiples neoplasias, en especial, hepáticas. Asimismo, desde hace varios años se ha utilizado esta técnica de ablación con guía ecográfica para el tratamiento de nódulos benignos.

La aplicación de corriente eléctrica alterna provoca movimiento iónico, y, cuando los iones se friccionan entre sí, generan calor. De esta manera, se ocasiona necrosis por coagulación en el tejido tratado.[5]

Materiales y procedimiento

- Equipo generador de radiofrecuencia.
- Aguja de 18 o 19 G con electrodo refrigerado con 0,5, 0,7 o 1 cm de punta activa.
- Ubicación de la adenopatía a tratar.
- Cálculo de volumen inicial: D1 (diámetro longitudinal) x D2 (diámetro transversal) x D3 (diámetro anteroposterior) x 0,52.
- La ablación será realizada mediante la técnica *moving shoot*, que consiste en dividir el área a tratar en unidades e ir tratándolas una a una desde la parte más distal a la más proximal.
- La aguja será reposicionada al área no tratada visualizada con el Doppler y se repetirá el procedimiento en cada unidad terapéutica.
- El procedimiento se dará por concluido cuando se logre tratar toda la lesión o cuando el paciente refiera dolor.

Se han reportado diversos estudios casos-controles que consignan la efectividad de la ablación con radiofrecuencia en lesiones ganglionares metastásicas cervicales por CPT.[6]

En 2019, Chung y col.[1] reportaron una tasa de la reducción del volumen mayor o igual al 50 % en el 99,5 % de pacientes. Además, en el 91,4 % se logró desaparecer totalmente las lesiones tratadas en un seguimiento a los cinco años.

La ecografía Doppler cervical o la tomografía axial computarizada cervical con contraste están indicadas en el seguimiento posterior de las lesiones tratadas con una periodicidad de tres a seis meses, en donde evalúan las variables siguientes:[3]

- Dimensiones: cálculo de volumen (ecografía).
- Vascularidad/refuerzo de contraste.
- Ecogenicidad de la lesión tratada.

Si durante el seguimiento por imágenes, se aprecia la presencia de señal Doppler en la ecografía de seguimiento o reducción de volumen menor del 50 % o informe citológico positivo para recidiva, entonces, se puede optar por repetir el procedimiento de ablación.

En la actualidad, la terapia no quirúrgica en la recidiva del CPT es un campo a explorar que demuestra efectividad en el tratamiento en casos seleccionados y, además, incluye procedimientos mínimamente invasivos. Por tal motivo, se puede contribuir con evidencia científica desde el quehacer médico con los pacientes en tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2016;26(3):420-8. doi: 10.1089/thy.2015.0545.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
3. Jeong SY, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Ethanol and thermal ablation for malignant thyroid tumours. Int J Hyperthermia. 2017;33(8):938-945. doi: 10.1080/02656736.2017.1361048.
4. Kim DW, Rho MH, Kim HJ, Kwon JS, Sung YS, Lee SW. Percutaneous ethanol injection for benign cystic thyroid nodules: is aspiration of ethanol-mixed fluid advantageous? AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(8):2122-7.
5. Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Longer-term outcomes of radiofrequency ablation for locally recurrent papillary thyroid cancer. Eur Radiol. 2019;29(9):4897-4903. doi: 10.1007/s00330-019-06063-5.
6. Jeong SY, Baek JH, Choi YJ, Chung SR, Sung TY, Kim WG, et al. Radiofrequency ablation of primary thyroid carcinoma: efficacy according to the types of thyroid carcinoma. Int J Hyperthermia. 2018;34(5):611-616. doi: 10.1080/02656736.2018.

Cáncer de tiroides durante la gestación

12

Natalia Awramiszyn-Fernández

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia endocrina más común, se detecta frecuentemente en pacientes jóvenes y se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres. Es la segunda causa de neoplasia maligna durante el embarazo, con una incidencia de 14,4/100 000 nacidos vivos, 3,3/100 000 casos diagnosticados antes del parto, 0,3/100 000 en el momento del parto y 10,8/100 000 dentro del año posparto.

Los nódulos tiroideos descubiertos en el embarazo presentan desafíos únicos tanto para el médico como para la madre. El tratamiento quirúrgico es el estándar de atención para las pacientes con CT. El momento de la cirugía, el impacto del embarazo en el pronóstico del CT y el seguimiento de las mujeres embarazadas con CT son puntos importantes a discutir cuando se trata un caso de CT relacionado con el embarazo.

Existen varios estudios que evalúan la prevalencia de nódulos durante el embarazo. Estos han demostrado la influencia de los embarazos previos en la mayor prevalencia de nódulos tiroideos. Se propone que el aporte de yodo alimentario escaso o insuficiente acentúa la deficiencia de yodo establecida durante el embarazo y esta puede ser una causa probable de la mayor prevalencia de nódulos tiroideos en mujeres con embarazos previos.

En todo paciente con hallazgo de un nódulo tiroideo se debe determinar el valor de la tirotropina (TSH). Los pacientes con CT, por lo general, tienen pruebas de función tiroidea dentro de parámetros normales. En las mujeres no embarazadas, una TSH reducida puede indicar un nódulo funcional, que, posteriormente, se evalúa con gammagrafía tiroidea. Sin embargo, el embarazo presenta dos obstáculos para seguir este algoritmo. En primer lugar, el límite inferior del rango de referencia de TSH disminuye, sobre todo, al inicio de la gestación, por estímulo de la hormona gonadotropina coriónica (HGC), y, por lo tanto, dificulta diferenciar lo que es "normal" del embarazo de una posible función autónoma nodular. En segundo lugar, la gammagrafía con tecnecio o iodo está contraindicada.

La ecografía tiroidea es la herramienta más precisa para el estudio y el diagnóstico del nódulo tiroideo. En la ecografía se debe evaluar las características de malignidad del nódulo tiroideo con las cuales se definirá los nódulos que requieran realización de biopsia por aspiración por aguja fina (BAAF) de la manera siguiente: nódulo mayor de 1 cm, paciente con alta e intermedia sospecha de malignidad; nódulo mayor de 1,5 cm, paciente con baja sospecha; nódulo mayor de 2 cm, paciente con muy baja sospecha.

Se han publicado varios estudios que buscan determinar si el embarazo afecta el pronóstico del CT. Muchos de estos han demostrado que existe mayor recurrencia o persistencia de enfermedad en la paciente con CT durante el embarazo, esto debido, probablemente, a los efectos de los estrógenos en el crecimiento tumoral. Sin embargo, todavía es controversial el rol de la gestación en el pronóstico del CT.

La cirugía es el tratamiento de elección para el CT. El diferimiento de la cirugía hasta el posparto no se ha asociado con un peor pronóstico. Por lo tanto, se debe evaluar las complicaciones maternas y neonatales antes de recomendar una operación durante el embarazo. En los casos en los que la cirugía esté indicada o se desee durante el embarazo, debe realizarse por un cirujano experimentado en el segundo trimestre, para minimizar las complicaciones de la madre y del feto. La cirugía bajo anestesia general durante el primer trimestre es motivo de preocupación, debido a la posible teratogenicidad fetal y se asocia con un aumento de la pérdida fetal temprana. La cirugía en el tercer trimestre se asocia con una mayor incidencia de trabajo de parto prematuro.

En la paciente con un nódulo con citología maligna descubierto al principio del embarazo, debe controlarse ecográficamente. Si crece sustancialmente (50 % de volumen y/o 29 % de diámetro en dos dimensiones) antes de las 24 semanas de gestación o si hay ganglios linfáticos cervicales metastásicos, se debe considerar la cirugía en el segundo trimestre. Si se mantiene estable durante la gestación o si se diagnostica en la segunda mitad del embarazo, se puede realizar cirugía posparto.

Si no se realiza cirugía, se desconoce la utilidad de la terapia con hormona tiroidea dirigida a reducir los niveles séricos de TSH para mejorar el pronóstico del CT. Sin embargo, se ha evidenciado que los niveles séricos más altos de TSH pueden estar correlacionados con una etapa más avanzada del cáncer durante la cirugía. Por lo tanto, si la TSH sérica de la paciente es mayor de 2 mU/L, puede ser razonable iniciar la terapia con hormona tiroidea para mantener la TSH entre 0,3 y 2,0 mU/L durante el resto de la gestación.

Un retraso en el tratamiento del cáncer medular o anaplásico puede afectar negativamente la gestación y a la paciente. Se debe considerar la cirugía en estas pacientes.

En la actualidad, varios inhibidores de la tirosina cinasa están aprobados por la FDA para el tratamiento de CT medular y diferenciado metastásico refractarios al yodo. La seguridad de estos medicamentos durante su uso en el embarazo y la lactancia no se estudió en humanos, con datos disponibles solo de estudios en animales. La FDA recomienda informar a las pacientes sobre el riesgo potencial de teratogenicidad y toxicidad embrionarias. La FDA clasifica a la mayoría de los inhibidores de la tirosina cinasa como categoría D. Para el sorafenib, la información de prescripción de la FDA aconseja evitar el embarazo mientras se toma el medicamento. Para lenvatinib, se recomienda explícitamente la anticoncepción. Para cabozantinib, no se enumeran advertencias adicionales. Se requiere un cuidadoso equilibrio entre la realización de un diagnóstico definitivo y la institución de un tratamiento, para evitar intervenciones que puedan afectar negativamente a la madre, la salud del feto o el mantenimiento del embarazo.

Bibliografía

1. Wojtczak B, Kaliszewski K, Binko M, Sepek M, Mulek R, Rudnicki J, et al. Thyroid oncology in pregnancy. Ann Thyroid [Internet]. 2020;5(0).
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
3. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, Rapa I, Giorcelli J, Pellerito R, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. Eur J Endocrinol. 2014; 170(5):659-66. doi: 10.1530/EJE-13-0903.
4. Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. Optimal timing of surgery for differentiated thyroid cancer in pregnant women. World J Surg. 2014;38(3):704-8. doi: 10.1007/s00268-013-2334-9.
5. Boucek J, de Haan J, Halaska MJ, Plzak J, Van Calsteren K, de Groot CJM, et al. International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy. Maternal and obstetrical outcome in 35 cases of well-differentiated thyroid carcinoma during pregnancy. Laryngoscope. 2018;128(6):1493-1500. doi: 10.1002/lary.26936.
6. Rakhlin L, Fish S, Tuttle RM. Response to therapy status is an excellent predictor of pregnancy-associated structural disease progression in patients previously treated for differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2017;27(3):396-401. doi: 10.1089/thy.2016.0501..
7. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. J Endocrinol Invest. 2018;41(7):849-876. doi: 10.1007/s40618-018-0884-2.

Enfermedad de Graves y cáncer de tiroides

13

César Alatrista-García

La enfermedad de Graves (EG) es la principal causa de hipertiroidismo a nivel mundial, causa alrededor del 60 % al 80 % de los pacientes. Esta enfermedad es un trastorno autoinmune resultante de la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRAb). Estos anticuerpos estimulan el crecimiento de la glándula tiroidea y la síntesis de sus hormonas. Otras causas también importantes del hipertiroidismo son el nódulo autónomo y el bocio multinodular tóxico.

El cáncer de tiroides (CT) es la principal neoplasia endocrina. Un 80 % del CT corresponde al carcinoma papilar; un 14 %, al carcinoma folicular; un 4 %, al carcinoma medular; 2 %, al carcinoma anaplásico y pobremente diferenciado.

El CT en la EG fue inicialmente considerado como un evento poco común de acuerdo con estudios como los de Gabrielle y col., inclusive llegó a considerarse como un seguro contra el CT. La *American Thyroid Asociation* (ATA) indica en la guía de hipertiroidismo de 2016 que el CT ocurre con una frecuencia de 2 % o menos en los pacientes con EG, principalmente con base en una revisión realizada por Stocker y col., donde se reportan prevalencias del 1 % al 9 %. Las estimaciones divergentes de las tasas de malignidad en la EG han llevado a una variabilidad en las recomendaciones de manejo.

Estudios primarios de los últimos años muestran una mayor prevalencia de CT en los pacientes con EG en comparación con la población general. Se postula como probable causal a los anticuerpos que se unen al receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHr), los anti-TSHr. Asimismo, existe controversia sobre si el CT se comporta de manera más agresiva en los pacientes con EG.

Dentro de la evidencia actual, está un metanálisis realizado por Staniforth y col., donde se muestra que la tasa de evento es de 0,07 (0,04-0,12), y otro realizado por Papanatasiou y col., donde la prevalencia es del 11,5 %. En ambos casos, la prevalencia es mayor que la indicada por la ATA. El estudio de Staniforth y col. encuentra una distribución de tipos de CT similar al de la población general: 88 %, para el CT papilar; 10 %, para el CT folicular; 0,6 %, para el CT papilar y folicular; 0,6 %, para el CT medular; 0,3 %, para el CT anaplásico.

Con respecto a la prevalencia de microcarcinomas, la prevalencia es similar (23 % de los CT, según Staniforth y col.) a la de la población general.

Si bien no existen estudios que comparen el CT en la EG con el CT en la población eutiroidea, si existen los que lo comparan con otros causales de hipertiroidismo. Staniforth y col., en su metanálisis, encuentran 10 estudios que comparan el CT en la EG con CT en el bocio multinodular

tóxico (BMNT), con un OR = 1,24 (IC 95 % 0,81-1,90); otros 10 estudios contra el adenoma tóxico (AT), con un OR = 0,96 (IC 95 % 0,58-1,57); solo 4 compararon con bocio nodular tóxico sin diferenciar AT BMNT, con un OR = 0,43 (IC 95 % 0,14-1,33). Sumados todos los estudios se llega a un OR = 0,89 (IC 95 % 0,63-1,26). A la base de esta evidencia, se puede decir que no hay diferencias en la prevalencia de CT entre las diferentes causas de hipertiroidismo, lo cual iría en contra de la hipótesis del anti-TR como única causa del incremento de la prevalencia.

Asimismo, se puede decir que la presencia de nódulos tiroideos en pacientes con EG es un factor de riesgo importante en la aparición de CT. Staniforth y col. encontraron que el 23 % de los pacientes con EG presentaban nódulos tiroideos detectados por palpación, ecografía o cintigrafía antes de su cirugía. Entre los pacientes con nódulos, se encontró una prevalencia de CT del 23 % mientras que en los pacientes que no lo tenían la prevalencia era solo del 5 %. Se debe decir que el metanálisis de Staniforth y col. solo tenía la búsqueda de nódulos como un objetivo secundario, por lo que no se realizó un diagrama de Forest Plot.

En cambio, el metanálisis de Papanastasiou y col., donde el 37,5 % de los pacientes con EG tuvieron nódulos tiroideos detectados por ecografía, sí tuvo como objetivo principal determinar si la presencia previa de nódulos tiroideos era un factor predisponente para desarrollar CT en pacientes con EG. Los hallazgos muestran una mayor cantidad de casos de CT en pacientes que tenían nódulos (22,2 % vs. 5,1 %) con un OR = 5,3 (IC 95 % 2,43-11,59). Los autores indican que para evitar el sesgo de que la tiroidectomía realizada en pacientes con EG haya sido por presencia de nódulos sospechosos, se retiraron esos casos del análisis y realizaron un nuevo análisis, en el que aún encontraron similares resultados (20,7 % vs. 5 %) con un OR = 4,02 (IC 95 % 1,24-12,99).

Con respecto a la posibilidad de que el CT sea de comportamiento más agresivo en pacientes con EG, los datos son mucho más contradictorios. Sklate y col. indicaron que formas de presentación clínica inicial no cambiaron la evolución a tiempo final en pacientes con CT. Asimismo, encontraron que los pacientes con respuesta excelente durante su seguimiento presentaron una mayor proporción de microcarcinomas, menor presencia de extensión extratiroidea y mayor porcentaje de riesgo bajo de recurrencia. Además, encontraron que la positividad de los anti-TR no mostró diferencias respecto a la evolución a tiempo final.

En un estudio de cohortes retrospectivo, realizado por Eunice y col., se encontraron que no hubo mayor prevalencia (55 % vs. 47 %, con un análisis multivariado OR = 2,67 (IC 95 % 1,00-7,18)) ni agresividad (13 % vs. 20 %; análisis multivariado OR = 1,48; IC 95 % 0,45-4,90) en la comparación de pacientes tiroidectomizados por EG con tiroidectomizados por otras causas.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que la prevalencia del cáncer de tiroides (CT) en la enfermedad de Graves (EG) es mayor que los datos actuales de CT en la población normal, sin grandes variantes en la distribución de los tipos de cáncer o el porcentaje de microcarcinomas. La presencia de nódulos tiroideos sí es un factor de riesgo claro para desarrollar el CT. Si bien ya hay evidencia, es indispensable la realización de estudios prospectivos que comparen pacientes con EG contra pacientes eutiroideos, para la confirmación de los hallazgos ya encontrados. Finalmente, con respecto a la agresividad, se debe decir que no hay evidencia concluyente que el CT en la EG muestre mayor grado de agresividad.

Bibliografía

1. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, De Toma G, Celi M, Izzo L, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. Horm Res. 2003;60(2):79-83. doi: 10.1159/000071875.
2. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. Minerva Endocrinol. 2003;28(3):205-12.
3. Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. Int J Surg. 2016;27:118-125. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.11.027.
4. Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis DG, Michalopoulos N, Mareti E, Mantalovas S, et al. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;91(4):571-577. doi: 10.1111/cen.14069.
5. Sklate et al. Carcinoma diferenciado de tiroides asociado a enfermedad de Graves Basedow: Estudio multicéntrico sobre la evolución a tiempo final. Rev Argent Endocrinol Metab. 2019;56 #Suplemento.
6. You E, Mascarella MA, Al Jassim A, Forest VI, Hier MP, Tamilia M, et al. Prevalence and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in surgically-treated graves' disease patients: a retrospective matched cohort study. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;48(1):40. doi: 10.1186/s40463-019-0364-5.

Evaluación del cáncer de tiroides con base en los criterios RECIST y PERCIST

14

Leónidas Céspedes-Paullo

INTRODUCCIÓN

El estudio con imágenes es un componente importante en la atención y evaluación del cáncer, y ha transformado la toma de decisiones clínicas en la medicina. Los criterios de valoración clínicamente significativos en pacientes con enfermedades oncológicas incluyen la sobrevida general (es decir, tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte), sobrevida libre de progresión (es decir, tiempo desde el diagnóstico hasta que la condición de la enfermedad empeora), tasa de respuesta general (es decir, fracción de pacientes que tienen una respuesta parcial o completa) y duración de la respuesta (es decir, el tiempo que un tumor responde a una terapia). Para abarcar, sobre todo, los tres últimos, se han desarrollado criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos: RECIST (por las siglas del inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) y PERCIST (por las siglas del inglés *Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors*). Múltiples estudios detallan la importancia de la evaluación con los criterios RECIST y, actualmente, con los criterios PERCIST, para definir verdaderamente la estabilidad, la progresión o la respuesta a la terapia de una enfermedad oncológica. Los criterios RECIST fueron elaborados en 1998, evolucionaron en 2000 y en 2014, con el desarrollo de los criterios PERCIST, para la evaluación con la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés).

Una actualización de 2016 aclaró aspectos específicos de RECIST, incluida la frecuencia de monitorización, las lesiones pequeñas (menos de 5 mm), las lesiones específicas de destino, el número de tumores, el tamaño y el manejo de los ganglios linfáticos y otros aspectos relacionados con las mediciones. Se mide el tamaño del tumor para las mediciones de RECIST, mediante tomografía o resonancia magnética (grosor de corte menor o igual a 5 mm) y el tamaño mínimo es inferior a 10 mm (20 mm para radiografía de tórax). El criterio RECIST ha sido criticado por diversas razones. Uno de esos problemas involucra ciertos tumores que no tienen cambios de tamaño significativos después del tratamiento con mecanismos "citostáticos" que han demostrado producir beneficios terapéuticos a largo plazo. Otros problemas incluyen la variabilidad en las mediciones entre los lectores y las preocupaciones de las mediciones volumétricas versus unidimensionales.

Primeros criterios de respuesta

Los primeros criterios de respuesta fueron creados por la Organización Mundial de la Salud y publicados en 1981, los cuales establecían parámetros uniformes y estandarizados para evaluar la respuesta al tratamiento oncológico, recurrencia e intervalo libre de enfermedad. Se basaba en una

medida bidimensional y no establecían un tamaño mínimo de las lesiones ni el número de lesiones que debían ser seleccionadas para el seguimiento, sin referencia del término "lesión diana".

Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)

En el año 2000, se publicaron los criterios RECIST, llamados posteriormente criterios RECIST 1.0, y que se actualizaron en el año 2009, como criterios RECIST 1.1. Estos criterios establecieron la definición de lesiones medibles y no medibles, de lesiones diana y no diana (siempre con la utilización de una medida unidimensional) y modificaron los criterios de respuesta al tratamiento. En la actualidad, el RECIST 1.1 son los criterios que se utilizan en el seguimiento del tratamiento de la mayor parte de tumores sólidos.

Lesión no ganglionar

Cuando se observa una lesión que no sea ganglionar, cualquiera sea la forma que tenga dicha masa, siempre se debe elegir el diámetro mayor, medido en el plano axial.

En el caso de tener múltiples lesiones, se debe elegir la lesión diana.

- **Lesión diana**. Para la definición de lesiones diana, debe de reportarse un máximo de dos lesiones por órgano, y un máximo de cinco lesiones en total. Las lesiones diana son aquellas lesiones medibles que se eligen para el seguimiento del paciente oncológico a partir de un estudio basal. Deben ser las lesiones más representativas de la enfermedad y es recomendable evitar las localizadas en órganos móviles, como ovarios o tracto gastrointestinal, ya que no tienen una reproductividad específica.

  Dentro de algunas consideraciones, la lesión diana, en el caso que con el tratamiento recibido cambie de forma, siempre que no sea un ganglio, se opta por tomar en cuenta siempre el diámetro mayor. En el caso que la lesión diana se divida en dos luego del tratamiento, se opta por la suma de los diámetros mayores de las nuevas lesiones. Por otro lado, en caso que dos lesiones diana se fusionen, se debe medir el diámetro de la lesión fusionada.
- **Lesión medible**. Se define como aquella que mide más de 10 mm en la tomografía computarizada.
- **Lesión no medible**. Aquella que mide menos de 10 mm; incluye a las metástasis óseas blásticas, lesiones quísticas indeterminadas o complejas (los quistes simples no entran dentro de la división en medibles y no medibles), ascitis, derrames pleural y pericárdico, enfermedad leptomeníngea, enfermedad inflamatoria de la mama, linfangitis carcinomatosa cutánea o pulmonar y lesiones en áreas previamente irradiadas (excepto si hay un cambio en el tamaño de la lesión).

Lesión ganglionar (adenopatía)

En el caso de las adenopatías, se toma en consideración el eje corto. La razón de utilizar el eje corto es por el hecho de ser más reproducible y mejor predictor de la enfermedad metastásica.

- **Lesión diana**. Aquella que mide más de 15 mm.
- **Lesión no diana**. Aquella que mide de 10 a 15 mm.
- **Ganglio no patológico**. Aquel que mide menos de 10 mm (con excepción del nivel IIIa, sea cual fuese el tamaño de la lesión, se considera patológica, y mucho más si es realzada con la sustancia de contraste).

Definiciones con base en los criterios RECIST 1.1

- **Respuesta completa**. Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto.
- **Respuesta parcial**. Disminución de al menos el 30 % en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal.
- **Progresión de enfermedad**. Aumento de al menos el 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento. La suma de los diámetros debe aumentar en por lo menos 5 mm. Asimismo, se incluye la aparición de una o más lesiones nuevas.
- **Enfermedad estable**. Cuando no cumple con los criterios anteriores.

Positron emission tomography response criteria en solid tumors (PERCIST)

En el año 2009, se introdujo los criterios PERCIST versión 1.0, con la finalidad de abarcar algunas de las deficiencias de los criterios RECIST 1.1, para la estandarización y la evaluación objetiva usando la respuesta metabólica del tumor. Los criterios PERCIST miden la expresión metabólica del tumor mediante la utilización de los valores de captación estandarizados (SUV) o modificado por la masa corporal magra (SUL). Estos criterios fueron revisados, posteriormente, en 2016. El número de lesiones que se van a estudiar, cuando se evalúa la respuesta a la terapia es un tema importante, y la gran mayoría de los estudios señala que la evaluación apropiada es la de una lesión, y se elige a la de mayor actividad metabólica.

Definiciones con base en los criterios RECIST 1.1

- **Respuesta metabólica completa** (RC). Es la completa resolución de la captación de flúor 18-fluorodesoxiglucosa 18F-FDG (100 %), menor a la actividad del hígado e indistinguible de la captación de fondo, sin la aparición de nuevas lesiones.
- **Respuesta metabólica parcial** (RP). Corresponde a una disminución de al menos el 30 % de la captación de 18F-FDG. Sin aparición de nuevas lesiones.
- **Enfermedad metabólica estable** (EE). Corresponde a una disminución o incremento de la captación de 18F-FDG menor del 30 %.
- **Enfermedad metabólica progresiva** (EP). La captación de 18F-FDG es mayor del 30 % cuando se compara con el estudio basal, o un incremento visible en la extensión de las lesiones captantes o la aparición de nuevas lesiones.

CONCLUSIONES

- Siempre se mide en el plano axial. Para cualquier lesión se utiliza su diámetro máximo, excepto en el caso de los ganglios, donde se selecciona el diámetro menor.
- Con RECIST 1.1, se medirán un máximo de dos lesiones por órgano y hasta cinco lesiones en total. En el caso de los criterios PERCIST 1.0 se evalúa una sola lesión diana.
- Para la comparación, en el caso de RECIST 1.1 se utiliza el diámetro de la lesión; mientras que en el caso de PERCIST 1.0, el SUL/SUVmax.
- Los tumores que no concentran 18-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) tienen mejor pronóstico que los que la concentran con avidez.

Bibliografía

1. Litière S, Collette S, de Vries EG, Seymour L, Bogaerts J. RECIST - learning from the past to build the future. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(3):187-192.
2. Morgan RL, Camidge DR. Reviewing RECIST in the era of prolonged and targeted therapy. J Thorac Oncol. 2018;13(2):154-164.
3. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [published correction appears in Lancet Oncol. 2019;20(5):e242]. Lancet Oncol. 2017;18(3):e143-e152.
4. Grimaldi S, Terroir M, Caramella C. Advances in oncological treatment: limitations of RECIST 1.1 criteria. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2018;62(2):129-139.
5. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(Suppl 1):55-66.
6. Kim JH. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors: a pooled analysis and review. Oncotarget. 2016;7(36):58105-58110.
7. Sorace AG, Elkassem AA, Galgano SJ, et al. Imaging for response assessment in cancer clinical trials. Semin Nucl Med. 2020;50(6):488-504.
8. Van den Wyngaert T, De Schepper S, Carp L. Quality assessment in FDG-PET/CT imaging of Head-and-Neck Cancer: one home run is better than two doubles. Front Oncol. 2020;10:1458.

Factores relacionados con la respuesta a los IMTC en el cáncer de tiroides refractario a radioyodo

15

José Paz-Ibarra

Cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer papilar representa más del 80 % de las neoplasias malignas de tiroides. Por lo general, es una forma curable de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) derivado del epitelio folicular con una sobrevida a cinco años mayor del 95 %.

Los cánceres papilares de tiroides (CPT) tienen una baja densidad de mutaciones somáticas en relación con otros tumores sólidos, lo que les da el clásico comportamiento clínico indolente. Ocasionalmente, los CDT se desdiferencian y se hacen agresivos e incluso letales. Se ha calculado una sobrevida global alrededor del 40 % a los 10 años, desde la detección de metástasis en el CPT y una sobrevida a 10 años menor del 15 % en pacientes mayores de 40 años con metástasis pulmonares o múltiples óseas.

Marcadores moleculares de agresividad del CDT[1]

Diversos estudios moleculares en cientos de pacientes han permitido describir diferentes alteraciones genéticas en estas neoplasias, entre ellas las siguientes:

- Oncogenes *BRAF* (activación exacerbada de la vía MAPK), *RAS* (H, K y N) y R*ET*, cuya expresión es mutuamente excluyente y gen supresor tumoral *PTEN* (activación de la vía PI3K). Figura 15.1.
- Mutaciones en el promotor TERT y genes de reparación del ADN (*CHECK2*, *PPM1D*).
- Sobreexpresión del gen *EIF1AX*.
- Mutaciones en el gen supresor tumoral *p53*.
- Firmas de micro-ARN: miR-21, miR-146b, miR-204, miR-221/225.

Tabla 15.1. Clasificación molecular del cáncer papilar de tiroides (CPT): tipo BRAF y tipo RAS[1]

CPT	Tipo BRAF	Tipo RAS
– Señalización	↑ MAPK	↓ MAPK (+PI3K)
– Alteración genética	BRAFv600e, RET fusiones BRAF fusiones	NRAS, HRAS, KRAS, EIF1AX, PAX8/PPAR, NTRK22q-del
– Variantes histológicas	Clásica, células altas	Variante folicular
– Diferenciación	↓ / heterogénea	↑
– Riesgo de recurrencia	↑	↓

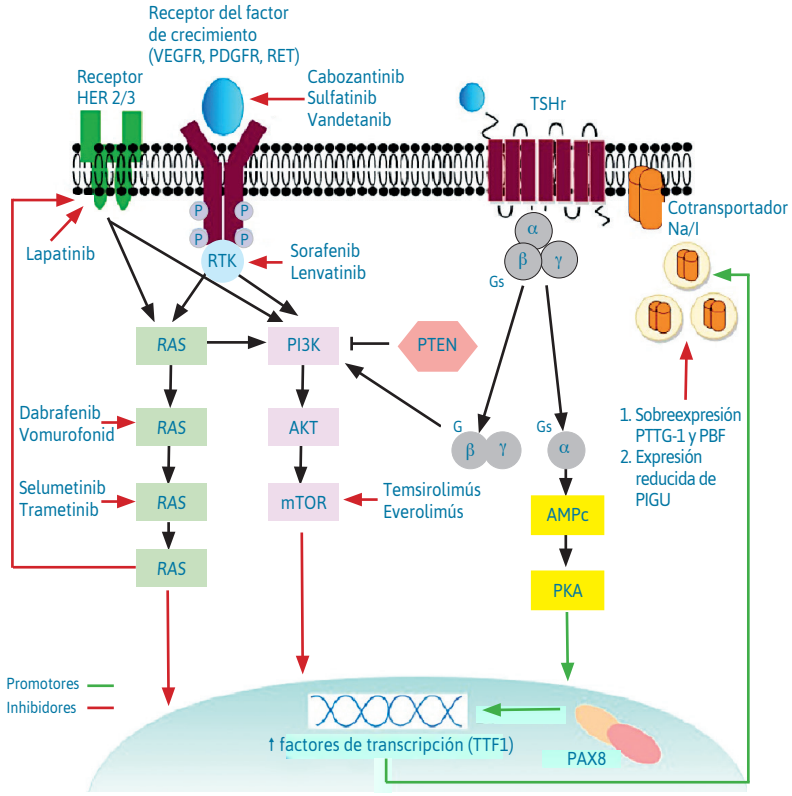


Figura 15.1. Rediferenciación del cáncer diferenciado de tiroides (CDT). MAPK (proteína cinasa activada por mitógenos; *Mitogen-Activated Protein Kinase*) (RAS/RAF/MEK) y PI3K/AKT/mTOR (fosfatidilinositol-3-cinasa/ proteína cinasa B/ diana de rapamicina en células de mamífero; *PhosphatidylInositol 3-Kinase/ AKT/ mammalian Target Of Rapamycin*) son vías de señalización clave en la patogénesis del CDT. Las cascadas de señalización pueden bloquearse mediante nuevas terapias dirigidas. Se muestra la diafonía entre MAPK y PI3K a través del gen *RAS* y representa un mecanismo de escape tumoral de inhibidores de múltiples cinasas e inhibidores selectivos del gen *BRAF* conocidos. La activación de la vía PI3K-AKT conduce a la supresión de la glucosilación del NIS (simportador de sodio/yodo; *Natrium-Iodine Symporter*) y la translocación de la superficie. La inhibición de mTOR promueve la rediferenciación de las células cancerosas de la tiroides mediante la regulación positiva del ARNm del NIS y la expresión de proteínas a través del aumento de la transcripción de TTF1 (factor de transcripción tiroideo-1; *Thyroid Transcription Factor-1*). Otro importante regulador positivo de la expresión del NIS es PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en el cromosoma 10; *Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10*). Las señales de tirotropina (TSH) a través del complejo de proteína G heterotrimérica y, a través de la activación del AMPc, aumentan la transcripción del gen *NIS*. La activación aberrante de la vía de señalización de MAPK inhibe la expresión de PIGU (biosíntesis del ancla de fosfatidilinositol glicano, clase U; *PhosphatidylInositol Glycan anchor biosynthesis class U*) y el transporte basolateral del NIS. La sobreexpresión de PTTG1 (gen transformante tumoral de pituitaria 1; *Pituitary Tumor Transforming Gene 1*) y PBF (factor de unión a papilomavirus; *Papilloma Binding Factor*) da como resultado una disminución de los niveles del NIS en el CDT. Tomado de Aashiq.[2]

Definición de CDT refractario al tratamiento con radioyodo[2]

Se han propuesto diferentes criterios para catalogar un CDT como refractario al tratamiento con radioyodo (CDT-R-RAI). Ninguno es absoluto y la decisión de catalogar a un paciente como portador de un CDT-R debe ser tomada por el grupo multidisciplinario de CDT de cada centro hospitalario.

- Ausencia de captación de RAI en el diagnóstico inicial de recidiva locorregional o metástasis a distancia.

- Ausencia o pérdida progresiva de la captación de RAI en el RCT posterior a la terapia.
- Presencia de más de una lesión metastásica con al menos una lesión sin captación de RAI en la exploración postratamiento.
- Progresión estructural de los tumores de 12 a 16 meses después de la terapia con RAI a pesar de la presencia de captación de yodo en la exploración posterior a la terapia.
- Tumores en pacientes que han recibido 600 milicurios (mCi) (22,2 GBq) o más de RAI acumulativamente sin signos de remisión.
- Captación significativa de la 18-FDG-PET/CT.

En un subgrupo de CDT, la alteración de la localización en la membrana plasmática o de la retención intracelular del NIS resulta en una pérdida del NIS, lo que produce resistencia a RAI. La Figura 15.1 resume las vías de transcripción y traducción implicadas en la regulación de la expresión del NIS.[2]

Indicaciones adecuadas para iniciar un tratamiento con inhibidores de la multitirosino cinasa (IMTC)

La mayoría de expertos recomiendan el uso de terapia sistémica con IMTC en los casos siguientes:[3]

- Enfermedad progresiva, según criterios de respuesta de evolución de la tomografía por emisión de positrones en tumores sólidos (RECIST).
- Lesiones diana mayores de 1 a 2 cm de tamaño que muestran una progresión significativa (aumento mayor 30 % en menos de 14 meses) o lesiones de reciente desarrollo.
- Tumores pequeños (menores de 1 cm) que no presentan progresión documentada o tienen una progresión lenta que no requiere tratamiento inmediato.
- Lesiones adyacentes a órganos vitales (tracto respiratorio-digestivo, lesiones de la columna con riesgo de complicaciones neurológicas), incluso si no son progresivas.

El buen cumplimiento general y la ausencia de comorbilidades importantes son características adicionales que deben considerarse para la terapia sistémica con IMTC.

En la actualidad, se cuenta con los IMTC sorafenib y lenvatinib para el manejo del CPT R-RAI, que cuentan con aprobación por la FDA y la Digemid. Los estudios pivotales presentan tasas de respuesta (RECIST) del 12 % y el 63 % con sorafenib y lenvatinib, respectivamente. Tabla 15.2.

Se debe tener en cuenta que los IMTC no son uniformemente efectivos y no logran curar a los pacientes, y que muchos de los que reciben este tipo de terapia requieren múltiples tratamientos de rescate después del fracaso de los agentes seleccionados inicialmente, y, aún así, la mayoría fallece.

Tabla 15.2. Características de los estudios fase 3 de sorafenib[6] y lenvatinib[7] en CDT-R- RAI

	Autor (año)	Pacientes (n)	Progresión de enfermedad previa (en meses)	Respuesta parcial (> 6 meses)	Enfermedad estable (en meses)	Sobrevida libre de progresión
– Sorafenib (S) (2014)	Brose 210 placebo	207 S vs. (14)	Sí	12 %	42 % 5,8 placebo	10,8 S vs.
– Lenvatinib (L)	Schlumberger (2015)	261 L vs. 131 placebo	Sí (12)	63 %	23 %	18,3 L vs. 3,6 placebo

Guías actuales para el manejo de CPT R-RAI

Las guías disponibles más recientes para el manejo del CPT R-RAI son las de la Asociación Europea de Tiroides[4] (ETA, por las siglas en inglés de *European Thyroid Association*) y la de la Sociedad Europea de Oncología Médica[5] (ESMO, por las siglas en inglés de *European Society for Medical Oncology*), ambas del año 2019.

La Figura 15.2 muestra el algoritmo de la ETA para la toma de decisiones cuando avanza un cáncer de tiroides refractario al yodo.

La Figura 15.3 presenta las recomendaciones para el manejo de pacientes con CDT avanzados/metastásicos refractarios a RAI de la ESMO.

Factores relacionados a la respuesta a IMTC en CDT-R-RAI

Sugino y col.,[8] en 2017, investigaron los factores clínicos relacionados con la eficacia de la terapia con IMTC en pacientes CDT-R-RAI recurrentes e identificaron el momento óptimo para el inicio de la terapia con IMTC. Estudiaron 29 pacientes con CDT-R-RAI progresivo, 9 hombres y 20 mujeres, mediana de edad de 66 años. Se realizó un análisis univariado en relación con la SLP y la sobrevida global (SG) por el método de Kaplan-Meier para las siguientes variables: edad, sexo, histología del tumor primario, tiempo de duplicación de tiroglobulina (Tg) antes del inicio del tratamiento con lenvatinib, el sitio de las lesiones diana, la presencia de un síntoma mediado por un tumor al inicio de la terapia con lenvatinib y el tamaño basal del tumor de las lesiones diana. La duración media de la terapia con lenvatinib fue de 14,7 meses y la intensidad media del fármaco fue de 9,5 mg. En el momento del corte de datos para el análisis, 9 pacientes (31,0 %) habían fallecido a causa de su enfermedad (DOD) y se observaron RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable) y EP (enfermedad progresiva), en 20 pacientes (69 %), 6 pacientes (20,7 %), 3 pacientes (10,3 %),

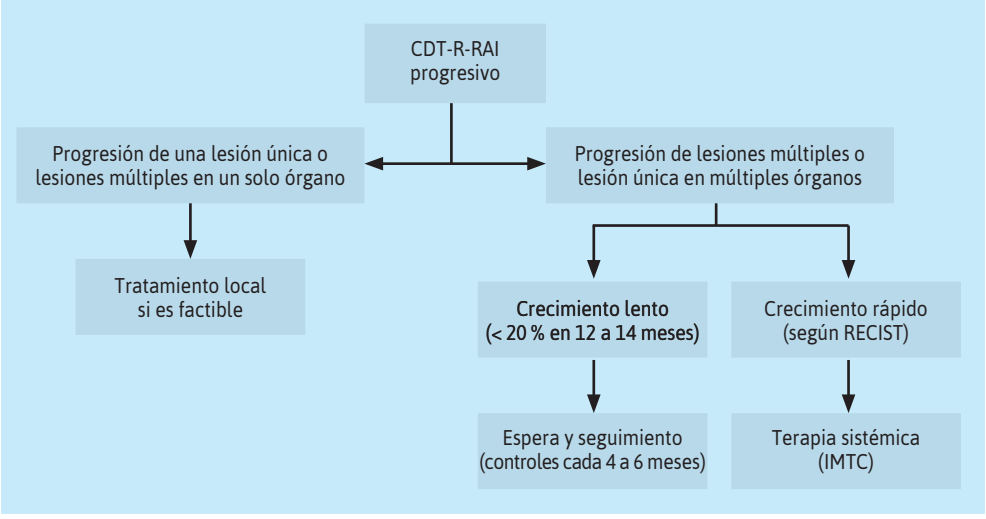


Figura 15.2. Algoritmo para la toma de decisiones cuando un cáncer diferenciado de tiroides refractario al radioyodo (CDT-R-RAI) progresa. RECIST: criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos. IMTC: inhibidores de las multitirosinocinasas. Tomado de la Guía de la Asociación Europea de Tiroides (ETA).[4]

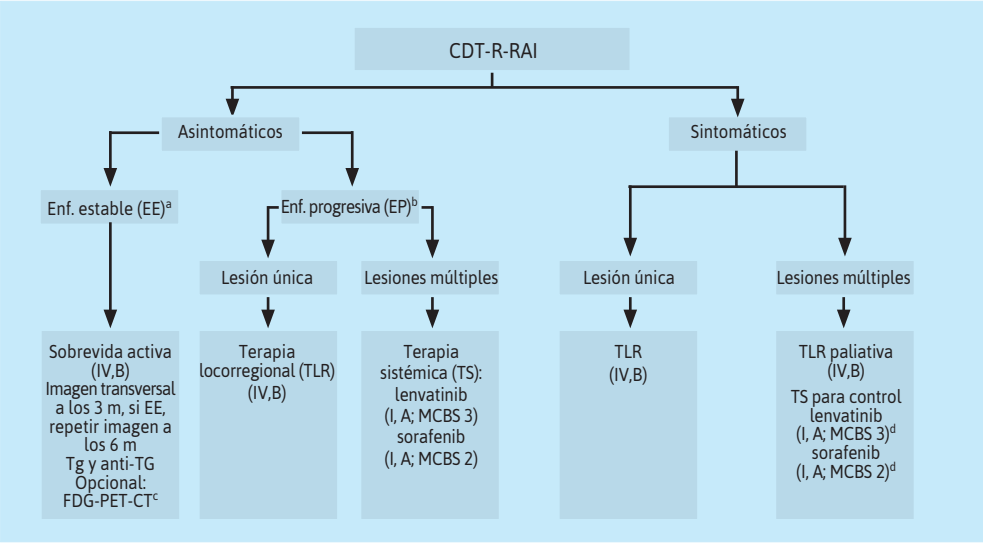


Figura 15.3. Recomendaciones para el manejo de pacientes con CDT avanzados/metastásicos refractarios a RAI (CDT-R-RAI). Tomado de la Guía de la ESMO.[5] a) Una gran carga tumoral puede justificar una terapia locorregional o sistémica. b) Según lo evaluado por RECIST v1.1. c) La tendencia con el tiempo de los niveles séricos de Tg o TgAb y la captación en FDG-PET pueden predecir la progresión y el resultado de la enfermedad. d) Puntaje ESMO-MCBS v1.1 para nuevas terapias / indicaciones aprobadas por la EMA desde el 1 de enero de 2016. El puntaje ha sido calculado por el Grupo de Trabajo ESMO-MCBS y validado por el Comité de Directrices de la ESMO. CDT: cáncer de tiroides diferenciado; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; ESMO-MCBS, ESMO-magnitud de escala de beneficio clínico; FDG-PET-CT: [18F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa-tomografía por emisión de positrones-tomografía; RAI, yodo radiactivo; RECIST: Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; Tg, tiroglobulina; TgAb, anticuerpo anti-tiroglobulina.

respectivamente. En el momento del análisis, la SLP ni la SG habían alcanzado su valor medio. La SLP fue del 70,9 % a los 12 meses, del 61,5 % a los 18 meses y 61,5 % a los 24 meses, y la SG fue de 89,7 % a los 12 meses, 60,9 % a los 18 meses y 60,9 % a los 24 meses. Figura 15.4.

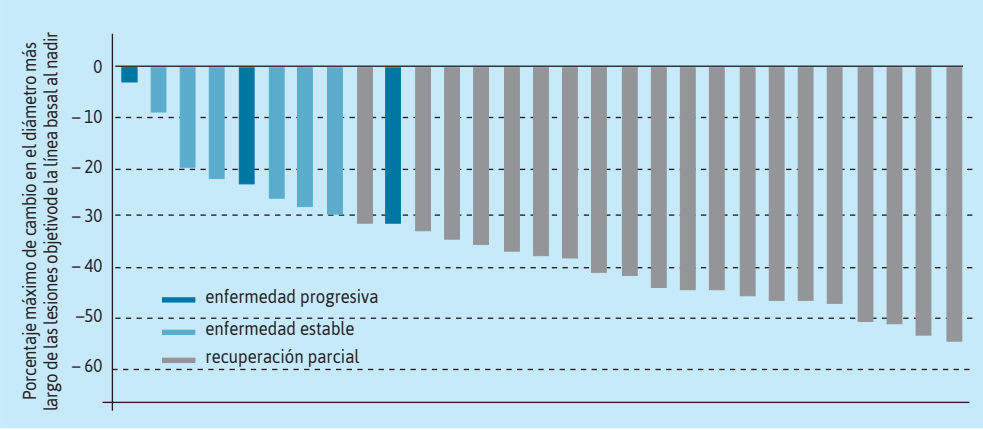


Figura 15.4. Gráfico en cascada del cambio porcentual en el diámetro más largo sumado de las lesiones objetivo desde el inicio hasta el nadir. La mejor tasa de reducción general varió entre el –4 % y el –54 %. Tomado de Sugino.[8]

Tabla 15.3. Análisis univariados entre los factores relacionados con sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG).

Factores	SLP			SG		
	HR	IC 95 %	p	HR	IC 95 %	p
– Edad (> 65 años)	1,77	0,55-6,64	ns	3,06	0,74-20,56	ns
– Sexo (masculino)	1,50	0,40-5,00	ns	2,33	0,27-8,90	ns
– Histología (folicular)	0,94	0,21-3,26	ns	1,17	0,25-4,47	ns
– Tiempo de duplicación de Tg	0,85	0,48-1,20	ns	1,02	0,61-1,41	ns
– TL (aparte de pulmón)	1,37	0,39-4,66	ns	1,93	0,47-7,48	ns
– Síntomas presentes (sí)	5,39	1,40-35,50	< 0,02	10,06	1,57-187,4	< 0,01
– Tamaño de tumor	1,20	0,37-3,86	ns	1,17	0,29-4,50	ns

HR: índice de riesgo; IC: intervalo de confianza; Tg: tiroglobulina; TL: lesión diana; ns: no significativo. Adaptado de Sugino.[8]

Los análisis univariados mostraron que la presencia de un síntoma fue el único factor relacionado significativamente con una SLP y una SG más deficientes. El beneficio clínico de la terapia con IMTC, posiblemente, será limitado cuando la terapia comience después de que aparezcan los síntomas mediados por el tumor, como se muestra en la Tabla 15.3.[8]

Suzuki y col.,[9] en 2019, con la utilización de los parámetros tumorales tiempo de duplicación de tiroglobulina (Tg-DT), tiempo de duplicación del tumor (TDT), pendiente de crecimiento tumoral (TGS) y valores de corte de la suma de los diámetros de las lesiones diana (SumTL) y máximo diámetro del tumor (MaxTL), generaron la curva ROC y calcularon el área bajo la curva (y su intervalo de confianza [IC] del 95 %), para determinar el tamaño de tumor que mejor discrimina para SumTL y MaxTL.

Los pacientes que murieron tenían una mediana de SumTL de 98,2 mm (rango: 28,92-229,2) y una mediana de MaxTL de 41,0 mm (rango: 16,1-88,3) frente a los valores respectivos en los supervivientes de 44,7 mm (rango: 26,0-137,3) y 23,0 mm. (rango: 13,3-83). La diferencia entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes en SumTL fue significativa (p = 0,03), mientras que en MaxTL tuvo una tendencia hacia la significancia (p = 0,08).

El análisis de la curva ROC confirmó un valor de corte de SumTL de 70,1 mm (área bajo la curva = 0,73, sensibilidad 80,0 %, especificidad 55,0 %) y que un MaxTL de 31,3 mm fue mejor discriminando el tamaño del tumor (área bajo la curva = 0,71, sensibilidad 70,0 %, especificidad 45,0 %). Las cifras totales de TL al inicio> 70 mm fueron un factor pronóstico negativo significativo para la SLP (HR: 3,71 [IC 95 %: 1,30-12,0], p = 0,01) y SG (HR: 5,96 [1,48-39,6], p = 0,01). MaxTL al inicio del estudio > 30 mm fue un factor pronóstico negativo significativo para la SLP (HR: 3,07 [1,10-9,22], p = 0,03) y SG (HR: 4,22 [1,16-19,7], p = 0,03). Figura 15.5.

En este contexto, parece aconsejable iniciar lenvatinib en casos con progresión de la enfermedad comprobada en los últimos 12 meses, según se define en el ensayo SELECT, antes de que el tumor progrese a un estado de carga tumoral alta (SumTL > 70 mm) y cause síntomas relacionados con

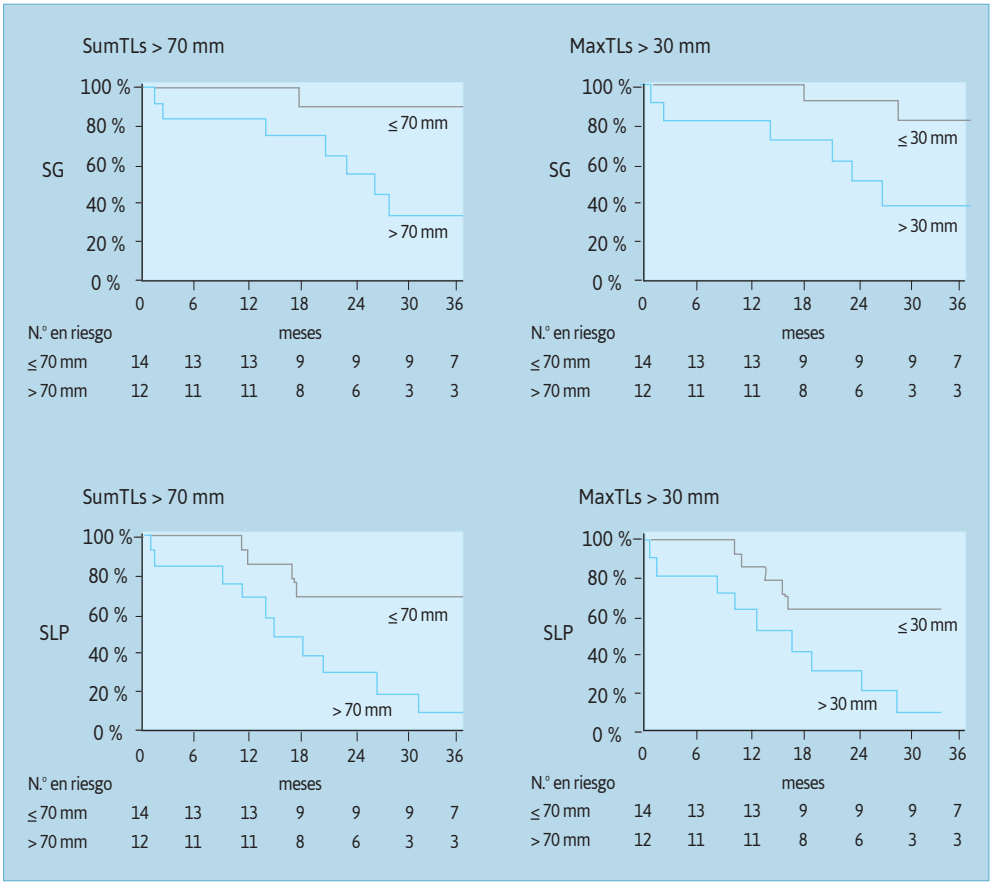


Figura 15.5. Curvas de sobrevida general (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) que muestran su relación con la suma de diámetros y el diámetro mayor. SumTLs: suma de los diámetros más largos de las lesiones diana. MaxTLs: diámetro máximo del tumor de la lesión diana. Tomado de Suzuki.[9]

el tumor. Sin embargo, una respuesta concluyente sobre el momento óptimo de inicio espera ser aclarada en un ensayo prospectivo aleatorizado. Aunque los parámetros de crecimiento tumoral previos al tratamiento, incluidos TGSpre, Tg-DT y TDT, no fueron pronósticos ni para la SLP ni para la SG, TGS pos/pre fue un factor pronóstico independiente para la SLP. Estos hallazgos pueden sugerir que una mayor reducción del volumen tumoral después de comenzar con lenvatinib puede conducir a un mejor control tumoral, independientemente de una alta tasa de crecimiento tumoral antes del tratamiento.[9] Tabla 15.4.

Cheng y col.,[10] en 2020, realizaron un estudio prospectivo, de un solo centro y del mundo real que fue diseñado para investigar la importancia de las características clínico-patológicas en la predicción de la respuesta, la SLP y la SG en pacientes con CDT-R-RAI progresivo tratados con sorafenib. Los análisis multivariados mostraron que el síndrome mano-pie (SMP) era un predictor independiente de una mejor respuesta. Mientras tanto, el CDT bien diferenciado, el estado funcional ECOG ≤ 2, la respuesta bioquímicamente eficaz y la ausencia de metástasis ósea fueron factores pronósticos independientes para una sobrevida más favorable. Este estudio demostró que

Tabla 15.4. Sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida general (SG) en 26 pacientes: análisis univariados y multivariados

Factor	SLP				SG			
	Univariado		Multivariado		Univariado		Multivariado	
	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p	RR (IC 95 %)	p
– Síntomas relacionados al tumor								
- No	Referencia		Referencia		Referencia		Referencia	
- Sí	6,21 (1,89-27,94)	< ,01	111,8 (7,90-1581,3)	< ,01	4,65 (1,14-31,2)	,03	7,36 (1,04-52,0)	,05
– Número de metástasis								
- ≤ 2	Referencia							
- ≥ 3	2,91 (1,03-8,38)	,04						
– Metástasis ósea								
- No	Referencia		Referencia		Referencia		Referencia	
- Sí	5,13 (1,73-18,58)	< ,01	42,1 (3,28-539,1)	< ,01	5,56 (1,38-37,0)	,01	6,41 (0,77-53,7)	,09
– Tiempo de duplicación tumoral								
- ≥ 1 año	Referencia							
- < 1 año	5,08 (1,02-92,25)	,05						
– Promedio de diámetros de las lesiones diana								
- ≤ 70 mm	Referencia		Referencia		Referencia		Referencia	
- > 70 mm	3,71 (1,30-12,0)	,01	115,6 (2,47-5508,0)	,02	5,96 (1,48-39,6)	,01	9,54 (1,20-75,8)	,03
– Diámetro máximo del tumor								
- ≤ 30 mm	Referencia		Referencia		Referencia			
- > 30 mm	3,07 (1,10-9,22)	,03	30,6 (1,13-832,0)	,04	4,22 (1,16-19,7)	,03		
– Pendiente crecimiento tumoral								
- Pos	1,73 (1,26-2,69)	< ,01	1,10 (1,00-1,21)	,05				
- Pos/pre	1,90 (1,25-3,42)	< ,01	2,11 (1,09-4,08)	,03	1,90 (1,25-3,42)	<,01	1,67 (0,90-3,10)	,10

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Adaptado de Suzuki.[9]

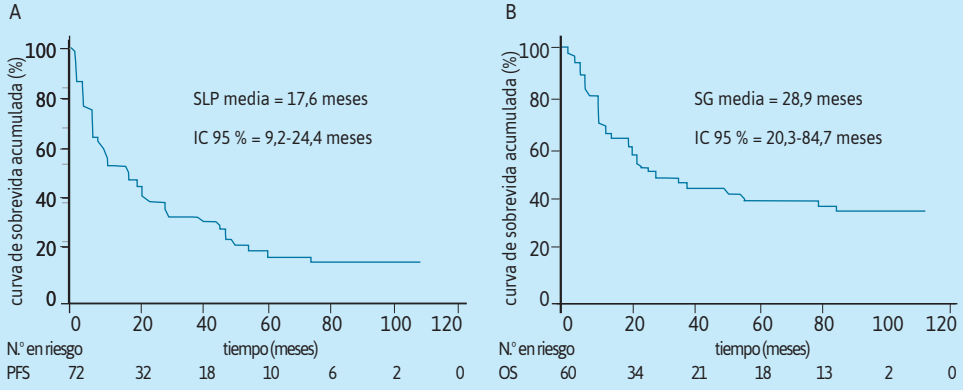
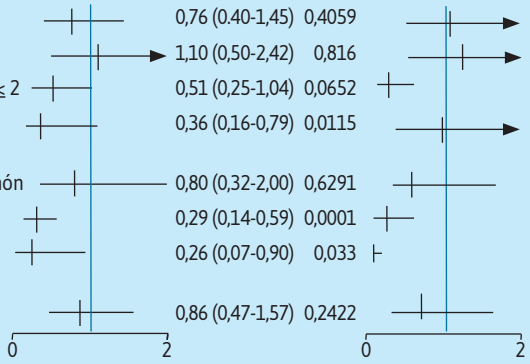


Figura 15.6. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente al radioyodo (CDT-R-RAI) progresivo tratados con sorafenib. A) SLP (n = 72). B) SG (n = 60). IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión. Tomado de Cheng.[10]

Figura 15.7. Análisis multivariados de factores pronósticos potenciales para la SLP y la SG en pacientes con CDT refractario a radioyodo tratados con sorafenib mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Variable	SLP (n= 68) HR (IC 95 %)	SLP valor p	Sobrevida general (n= 56) HR (IC 95 %)	Sobrevida general valor p
– Mujer	0,76 (0.40-1,45)	0,4059	1,07 (0.47-2,41)	0,8716
– Edad mayor 55 años	1,10 (0,50-2,42)	0,816	1,24 (0,51-3,05)	0,6301
– Estado funcional ECOG ≤ 2	0,51 (0,25-1,04)	0,0652	0,24 (0,10-0,58)	0,0017
– Cáncer de tiroides bien diferenciado	0,36 (0,16-0,79)	0,0115	0,94 (0,34-2,56)	0,9105
– Metástasis solo en pulmón	0,80 (0,32-2,00)	0,6291	0,55 (0,18-1,68)	0,2909
– No metástasis en hueso	0,29 (0,14-0,59)	0,0001	0,23 (0,09-0,60)	0,0022
– Bioquímicamente respuesta no-inefectiva	0,26 (0,07-0,90)	0,033	0,26 (0,07-0,14)	0,0005
– Síndrome pie-mano	0,86 (0,47-1,57)	0,2422	0,68 (0,28-1,65)	0,3952



IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %; CDT, cáncer diferenciado de tiroides; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR: índice de riesgo. SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión. Tomado de Cheng.[10]

las características clínico-patológicas podrían desempeñar un papel vital en la predicción de los resultados en pacientes tratados con sorafenib con CDT-R-RAI, lo que justifica la optimización de las indicaciones. En la Figura 15.6 y se muestra las curvas de sobrevida y en la Figura 15.7, el análisis multivariado de los factores relacionados a la SLP y SG.

De Leo y col.,[11] en 2020, evaluaron los datos clínicos de una cohorte de 13 pacientes consecutivos, todos recibieron lenvatinib como IMTC de tratamiento de primera línea y seguimiento en un único centro terciario. Los pacientes tenían un ECOG de 0-1, metástasis regionales (61,5 %) o a distancia

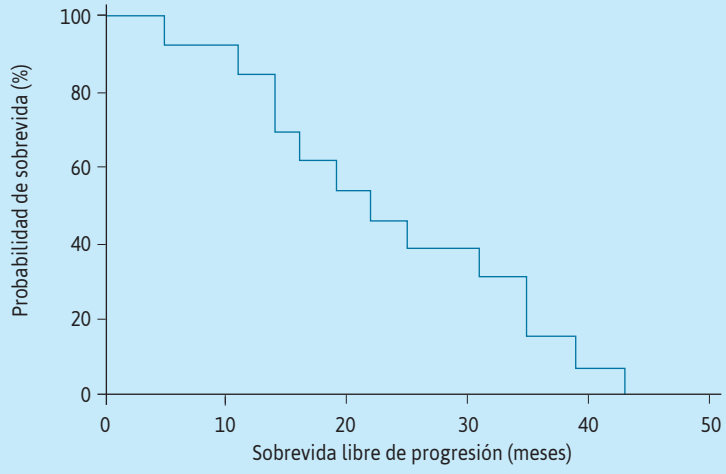


Figura 15.8. Curvas de Kaplan-Meier de SLP de los 13 pacientes tratados con lenvatinib para CDT. Tomado de De Leo.[11]

(77 %). La mediana de SLP fue de 22 m (IC 95 %: 14-35); RP: 69 % y EE: 31 %. Todos al menos un efecto adverso: fatiga, anorexia, diarrea e HTA. La dosis diaria se redujo en el 70 % de los pacientes y solo uno (7,7 %) interrumpió el fármaco por efectos adversos. Figura 15.8.

En este estudio, aunque se obtuvieron en una serie limitada, los datos confirman la eficacia de la lenvatinib tanto en términos de tasa de control de la enfermedad como de SLP. Este último es más alto que el reportado en los otros estudios disponibles de la vida real. El momento correcto de inicio del tratamiento, la adaptación de la dosis y un manejo adecuado de los EA pueden tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento.

Yamazaki y col.,[12] en 2020, investigaron el momento y la incidencia del fenómeno de exacerbación (*flare*) en pacientes con CDT tratados con lenvatinib. Revisaron retrospectivamente los registros de los pacientes tratados con lenvatinib. Los resultados primarios fueron la tasa de incidencia y el momento del fenómeno de exacerbación después de la interrupción de lenvatinib. El fenómeno de exacerbación se definió como muerte, hospitalización atribuible a la progresión del tumor o evento inesperado (p. ej., drenaje pleural) en el plazo de un mes después de la interrupción de lenvatinib. Se excluyeron los pacientes con progresión de enfermedades subyacentes distintas del CDT o infección, aquellos en los que la enfermedad progresó o aquellos que fallecieron sin lograr una respuesta clínica (EE, RP, RC). En total, 8 (14,3 %) de los 56 pacientes experimentaron el fenómeno de exacerbación. El tiempo medio desde el cese de lenvatinib hasta el fenómeno de exacerbación fue de nueve días (rango: 4-30). Tres pacientes en el grupo de exacerbación murieron en el plazo de un mes después de la interrupción del lenvatinib sin una evaluación por imágenes. Los cinco pacientes restantes presentaron disnea y derrame pleural, y en tres de los cinco pacientes se realizó drenaje pleural. Se reanudó el uso de lenvatinib en cuatro de los ocho pacientes del grupo de brote.

Tabla 15.5. Características del grupo de exacerbación

N	Lenvatinib duración antes de *flare* (meses)	Mejor respuesta clínica	Dosis lenvatinib antes de *flare* (mg/d)	Fenómeno *flare*	Tratamiento
– 1	2,2	EE	20	Efusión pleural	Drenaje pleural Pleurodesis Reinicio de lenvatinib
– 2	14,9	EE	8	Efusión pleural	Sorafenib
– 3	13,0	RP	14	Muerte	
– 4	13,8	RP	12	Muerte	
– 5	13,6	RP	8	Efusión pleural	Drenaje pleural Reinicio de lenvatinib
– 6	15,2	EE	12	Efusión pleural	Drenaje pleural Pleurodesis Reinicio de lenvatinib
– 7	1,6	RP	20	Efusión pleural	Reinicio de lenvatinib
– 8	4,9	EE	24	Muerte	

EE: enfermedad estable; RP: respuesta parcial. Tomado de Yamazaki.[12]

La mediana de SG fue de 15,1 meses en el grupo de exacerbación y de 41,9 meses en el grupo sin exacerbación. La SG tendió a ser mala en el grupo con exacerbación que en el grupo sin exacerbación; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,051). En el tratamiento con lenvatinib para el CDT, la incidencia y el momento del fenómeno de exacerbación fueron similares a los observados con otros IMTC. La SG tendió a ser menor en el grupo de exacerbación que en el grupo sin exacerbación. Tabla 15.5.

Por último, Brose y col.,[13] en 2017, iniciaron el estudio RIFTOS MKI, un estudio internacional, prospectivo, abierto, multicéntrico, no intervencionista, con el objetivo principal de comparar el tiempo desde el ingreso al estudio hasta la progresión sintomática en pacientes asintomáticos con CDT-R-RAI progresivo entre los que existió la decisión de iniciar el uso de IMTC al ingreso en el estudio (cohorte 1) y los que existió una decisión de no iniciar el IMTC al ingreso en el estudio (cohorte 2). Los criterios de valoración secundarios son la SG y la SLP, que se compararon entre las cohortes 1 y 2 y cuyos resultados permitieron ampliar los conocimientos del efecto de los IMTC sobre el curso de la enfermedad antes de la aparición de los síntomas.

CONCLUSIONES

- No demorar el inicio de los inhibidores de multitirosina cinasa (IMTC), una vez la decisión de uso ha sido tomada por el equipo multidisciplinario.
- Las mutaciones genéticas determinan la respuesta a los IMTC.
- Los IMTC no son curativos.
- La presencia de síntomas, ECOG, el tamaño de la lesión y la respuesta bioquímica determinan respuesta a los IMTC.
- Las recciones adversas medicamentosas deben ser manejadas apropiadamente, con sintomáticos y/o ajuste de dosis del IMTC. Alguna de ellas, como el síndrome mano-pie, puede significar mejor respuesta.

Referencias bibliográficas

1. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
2. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. Cancers. 2019; 11(9):1382. doi: 10.3390/cancers11091382.
3. Pacini F. Which patient with thyroid cancer deserves systemic therapy and when? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;31(3):291-294. doi: 10.1016/j.beem.2017.08.001.
4. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J 2019; 8:227-245. doi: 10.1159/000502229.
5. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
6. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-

refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.

7. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372(7):621-30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
8. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzu K, et al. Clinical factors related to the efficacy of tyrosine kinase inhibitor therapy in radioactive iodine refractory recurrent differentiated thyroid cancer patients. Endocr J. 2018;65(3):299-306. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0365.
9. Suzuki C, Kiyota N, Imamura Y, Goto H, Suto H, Chayahara N, et al. Exploratory analysis of prognostic factors for lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Head & Neck 2019;41(9); 3023-3032. doi:10.1002/hed.25784.
10. Cheng L, Fu H, Jin Y, Sa R, Chen L. Clinicopathological features predict outcomes in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with sorafenib: a real-world study. Oncologist. 2020;25(4): e668-e678. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0633.
11. De Leo S, Di Stefano M, Persani L, Fugazzola L, Colombo C. Lenvatinib as first-line treatment for advanced thyroid cancer: long progression-free survival. Endocrine. 2021;72(2):462-469. doi: 10.1007/s12020-020-02477-0.
12. Yamazaki H, Sugino K, Matsuzu K, Masaki C, Akaishi J, Hames K, et al. Rapid disease progression after discontinuation of lenvatinib in thyroid cancer. Medicine (Baltimore). 2020; 99(11): e19408. doi: 10.1097/MD.0000000000019408.
13. Brose MS, Smit J, Lin CC, Pitoia F, Fellous M, DeSanctis Y, et al. Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2017;24(5):237-242. doi: 10.1530/ERC-17-0016.

Retos en el manejo de las metástasis óseas del cáncer diferenciado de tiroides

16

Sandra Quiroz-Morán

INTRODUCCIÓN

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) representa solo el 3 % de todas las neoplasias malignas, es uno de los cinco tipos de cáncer que causan con más frecuencia metástasis óseas (MO). En la población con CDT, la MO ocurre en el 2 % al 13 % de todos los casos y puede detectarse en casi la mitad de los pacientes con metástasis a distancia. Después del pulmón, el esqueleto es el segundo sitio más común de metástasis a distancia en el CDT.

Las MO por CDT son generalmente lesiones osteolíticas con formación ósea secundaria en respuesta a la destrucción ósea y la afectación de tejidos blandos. Cualquier tipo de CDT puede hacer metástasis en estructuras óseas. La tasa de MO es tres veces mayor para el cáncer de tiroides folicular (CTF; del 7 % al 28 %) en comparación con el cáncer de tiroides papilar (CTP; del 1 % al 7 %). Una explicación probable es que el CTF se propaga más fácilmente a través del torrente sanguíneo a órganos distantes, debido a una gran tendencia a invadir los vasos sanguíneos.

El esqueleto axial, en especial, la columna y la pelvis, es el sitio afectado más común. Las células cancerosas alcanzan fácilmente la médula ósea roja de estos segmentos óseos, ya que el flujo de sangre es notoriamente alto. Además, un vínculo preferencial entre la glándula tiroides y el esqueleto axial es proporcionado por el plexo vertebral venoso de Batson, que desempeña un papel en el drenaje de la región de la cabeza y el cuello mediante conexiones indirectas con las venas tiroideas inferiores.

Los eventos relacionados con el esqueleto (ERE), que incluyen fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, necesidad de irradiación o cirugía ósea e hipercalcemia maligna, pueden ser una complicación grave de la MO en pacientes con CDT, lo que da como resultado un deterioro de la calidad de vida y una alta morbilidad.

El pronóstico de los pacientes con CDT con MO es generalmente malo y las tasas de sobrevida son más bajas que las observadas con localizaciones en otros sitios distantes: la sobrevida general a los 10 años varía del 13 % al 21 %.

Fisiopatología

Las MO surgen de un proceso de varios pasos que implica la pérdida de adhesión de célula a célula, invasión y diseminación a través de la sangre y/o linfáticos y deposición en órganos/tejidos receptores terminales. Se han implicado numerosos procesos en el fomento de la metástasis, incluida

la plasticidad mesenquimal epitelial, las células madre cancerosas, los ARN no codificantes, las citocinas y las vías del receptor tirosina cinasa (RTK).

En los últimos años, se han investigado ampliamente los mecanismos subyacentes al desarrollo de la MO a partir de diferentes tipos de cáncer.

La desregulación inducida por el tumor de la vía RANK-RANK ligando-osteoprotegerina parece ser común a todas las neoplasias osteolíticas: la activación de RANK conduce al reclutamiento y maduración de los osteoclastos, que influyen directamente en la resorción del hueso. En el caso de MO de DTC, aún se desconoce cómo se modifica este proceso. La pérdida de interacciones fisiológicas célula-célula y célula-matriz es esencial para que las células cancerosas adquieran la capacidad de invadir sitios distantes, incluidos los huesos. Al ser el hueso un órgano muy vascularizado, el esqueleto es un objetivo favorable para la invasión hematógena: las células cancerosas son transportadas por el flujo sanguíneo y, a través de moléculas de adhesión celular específicas, pueden unirse a las células del estroma de la médula y la matriz ósea. Las metástasis se desarrollarán solo en presencia de un microambiente favorable. El hueso es un gran depósito de factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento derivado de plaquetas), que se liberan durante la resorción ósea y promueven la localización, la colonización y el crecimiento tumoral posterior del hueso.

Factores pronósticos

La localización, la presentación clínica y la carga de metástasis son factores pronósticos importantes para el CDT, junto con la edad en el momento del diagnóstico, el subtipo histológico, el yodo radiactivo (I-131) y la avidez de 18-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG).

Evaluación clínica y diagnóstico de MO

Las MO suelen ser inicialmente ocultas. El dolor, que resulta del daño mecánico por efecto de masa o debido a la liberación de citocinas que desencadenan irritación perióstica y estimulan los receptores del dolor, es la presentación de MO más común. Después del dolor, la fractura es responsable de la presentación; ahora, las presentaciones clínicas menos comunes son la hipercalcemia o la compresión de la médula espinal. Los eventos relacionados con el esqueleto constituyen un criterio de valoración compuesto estandarizado que abarca compresión de la médula espinal, fractura patológica, requisito de irradiación con haz externo o cirugía para controlar el dolor o prevenir una fractura inminente y/o hipercalcemia de malignidad (rara).

Imágenes

Las imágenes son fundamentales para evaluar la extensión de los MO y para definir el tratamiento óptimo, tanto locorregional como sistémico. Las radiografías simples son más útiles para evaluar la integridad ósea estructural, el riesgo de fractura y la necesidad de cirugía; sin embargo, es posible que se requiera una destrucción del hueso trabecular mayor del 50 % para que las lesiones sean evidentes en la radiografía. Más sensibles son la TAC (71 %-100 %) y la RNM (94 %), con 91 % de precisión en el cribado de MO con un tamaño de lesión de 2 mm y también para definir la extensión de los tejidos blandos y el compromiso neural.

Las imágenes de RM en T1 son particularmente útiles (las lesiones metastásicas suelen producir una disminución de la señal de T1 debido al reemplazo de la grasa con un tumor que contiene agua

y, en consecuencia, un aumento de la señal de la médula en T2) en lugares que incluyen la columna y la pelvis, donde comúnmente ocurren fracturas por insuficiencia y enfermedad metastásica. La captación de gadolinio correspondiente y las imágenes ponderadas en T1 con presaturación de grasa hacen que las MO sean más obvias.

La gammagrafía ósea (con bisfosfonatos marcados con 99m-tecnecio como el difosfonato de metileno [MDP]) detecta la reacción osteoblástica al daño óseo. Dado que las MO son principalmente osteolíticos, las gammagrafías óseas son relativamente insensibles.

MANEJO DE LAS MO

Terapia con yodo radiactivo

En presencia de metástasis ávidas de I-131, la terapia con I-131 se utiliza normalmente como tratamiento de primera línea en pacientes con CDT. Sin embargo, aunque el I-131 puede erradicar pequeñas metástasis, es poco efectivo en el tratamiento de lesiones más grandes. Además, los pacientes metastásicos pueden mostrar una falta total o parcial de captación de I-131, con un impacto negativo significativo en el pronóstico.

Cirugía

La cirugía es una posible opción de tratamiento para la MO, en especial para la metástasis espinal. El abordaje quirúrgico está indicado principalmente en presencia de riesgo inminente de fractura, dolor persistente e inestabilidad espinal (con o sin compresión espinal y lesión neurológica). Aunque no siempre es factible, algunos autores sugieren que debería intentarse la resección completa del tumor óseo identificado macroscópicamente, ya que esta estrategia se ha asociado en algunos estudios con una mejor sobrevida general, sobre todo, en pacientes más jóvenes con una o pocas MO.

Radioterapia

La radioterapia de haz externo (EBRT) está indicada cuando hay dolor, riesgo de fractura y/o complicaciones neurológicas presentes o pronosticadas y es el estándar de atención cuando la cirugía no está indicada.

La EBRT se usa ampliamente en la práctica clínica. Puede complementar la cirugía como tratamiento adyuvante o usarse solo, en caso de dolor óseo refractario, para la prevención de fracturas patológicas o en caso de compresión espinal. A pesar de la relativa radiorresistencia del CDT, la EBRT representa un enfoque de tratamiento efectivo y seguro para los candidatos no quirúrgicos con MO sintomática o MO asintomática, con mayor riesgo de fractura y/o síntomas neurológicos. Por lo general, el inicio del efecto terapéutico no es inmediato después del final del ciclo de radioterapia, a menos que se utilice una dosis única de 8 Gy. Los esquemas de fraccionamiento más típicos, sin embargo, consisten en 20 Gy en cinco fracciones en una semana, o 30 Gy en diez fracciones en dos semanas.

El desarrollo de una técnica más precisa llamada radioterapia ablativa estereotáctica (SABR) o radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) ha cambiado el paradigma del tratamiento, en especial para las metástasis espinales. Alcanza un alto nivel de conformidad alrededor del objetivo con una fuerte caída de la dosis, lo que proporciona dosis de radiación más altas (14-16 Gy en una

sola fracción) a las lesiones objetivo y limita la dosis y el riesgo de daño a los órganos críticos circundantes. Gracias a estas características, la SABR podría lograr mejores resultados y, si es necesario, permite la reirradiación de sitios previamente tratados.

Se realizó una evaluación prospectiva de la SABR basada en el marco de pacientes con CT (principalmente CDT) tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en esquemas de una o múltiples fracciones (de 16-18 Gy en una fracción a 27-30 Gy en tres a cinco fracciones) como terapia primaria o adyuvante/de rescate. Las tasas de control local fueron del 88 % a los dos años y del 79 % a los tres años, pero el 30 % de los pacientes informó sobre la tasa de dolor.

Un estudio retrospectivo mostró una tasa de control local de un año del 97,5 % y una mejora significativa en los síntomas informados en una pequeña serie de 13 pacientes con CDT con un total de 60 MO (tanto espinales como no espinales) tratados con Cyberknife (1-10 fracciones, con una dosis mediana de 27 Gy), un sistema de radiocirugía dedicado que consta de un brazo robótico con un acelerador lineal y un sistema de seguimiento de objetivos. La mayoría de las lesiones irradiadas tendieron a encogerse o disminuir en la tasa de crecimiento después de la SABR.

La SABR fue generalmente bien tolerada y no se asoció con la aparición de mielopatía. Sin embargo, se ha descrito un riesgo significativo de fracturas vertebrales por compresión tras este tipo de tratamiento, especialmente en sujetos mayores, en caso de fractura preexistente o lesiones osteolíticas con alta carga tumoral, alta dosis de radiación y dolor basal. Los pacientes con estos factores de riesgo deben ser evaluados cuidadosamente para la estabilización profiláctica antes de la SABR, para evitar esta posible complicación. Aunque el uso de la SABR parece conducir a una mejora significativa en la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida general (SG)en pacientes con enfermedad oligometastásica de otros tipos de cáncer, el impacto real en la tasa de sobrevida de los pacientes con CDT aún no se ha establecido.

Procedimientos percutáneos

Las técnicas percutáneas disponibles se pueden dividir en tratamientos vasculares, ablativos y de consolidación, que pueden aplicarse tanto solos como combinados. La experiencia publicada en pacientes con CDT es limitada y faltan estudios prospectivos aleatorizados que comparen la eficacia y la tolerabilidad de diferentes procedimientos. Su elección en la práctica clínica se basa principalmente en la experiencia local, el sitio de la lesión y la preferencia del paciente.

La terapia de embolización tiene como objetivo lograr una desvascularización prolongada del tejido tumoral a través de la oclusión vascular con diferentes agentes, para provocar una isquemia y, posteriormente, una necrosis. La razón de su uso en caso de MO por CDT es que estas lesiones suelen estar hipervascularizadas. En pacientes seleccionados, la terapia de embolización se ha empleado en el CDT con MO ya sea sola o en combinación con otras modalidades de tratamiento.

Las técnicas de ablación, la ablación por radiofrecuencia (RFA) y la crioablación (CA), pueden lograr la necrosis del tejido tumoral mediante un aumento o una disminución de la temperatura intratumoral, respectivamente. Su uso se ha descrito también en el contexto del CDT con MO.

Inhibidores de la tirosina cinasa

 Se han empleado con éxito para el tratamiento de CDT progresivos refractarios a I-131 con metástasis a distancia, incluida la MO.

En un análisis *post hoc* de un ensayo de fase III, los pacientes con MO tratados con lenvatinib mostraron un beneficio de SLP en comparación con sus homólogos no tratados (mediana de SLP 14,8 meses frente a 2,1 meses, HR 0,26).

Por el contrario, en diferentes estudios que incluyeron pacientes tratados con sorafenib y sunitinib, en caso de MO se han descrito una peor respuesta al tratamiento y una menor SLP. Curiosamente, la MO que había recibido EBRT antes del inicio de la terapia con inhibidores de la cinasa (IC) se mantuvo estable durante la terapia con IC, mientras que la MO no irradiada experimentó una progresión a pesar de que se observó una respuesta al IC en las lesiones extraóseas. La progresión de la MO mientras se toma el IC puede ocurrir a pesar del beneficio mantenido en otros sitios metastásicos.

Tratamientos antirresortivos

El uso de bisfosfonatos o de denosumab en pacientes con CDT con MO todavía es limitado en la práctica clínica. Una evaluación retrospectiva del manejo de la MO en 143 pacientes con CDT reveló que solo el 22,4 % de ellos recibieron terapia ósea activa antirresortiva, principalmente en el caso de síndromes relacionados al esqueleto (SRE) preexistentes.

CONCLUSIONES

- El objetivo de la radioterapia es un tratamiento paliativo, para el alivio del dolor y preservación de la función.
- La enfermedad oligometastásica y buen estado funcional, la SBRT pueden ser una opción razonable.
- La reirradiación es considerada en los tres escenarios siguientes:
  - Sin alivio del dolor después de la radiación inicial
  - Respuesta parcial después de la radiación inicial que pueden beneficiarse de dosis adicionales
  - Recaída del dolor después de una respuesta satisfactoria a la radiación inicial

Bibliografía

1. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
2. Nervo A, Ragni A, Retta F. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. J Endocrinol Invest. 2021;44(3):403-419.
3. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR. Bone metastases. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):83.
4. Iñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer. J Bone Oncol. 2020;21:100282.

Marcadores moleculares en el tratamiento del cáncer anaplásico de tiroides

17

Miguel Ticona-Castro

La quimioterapia en cáncer anaplásico de tiroides (CAT) avanzado, una neoplasia maligna usualmente de curso agresivo, sobrevida muy corta y considerada huérfana, tiene eficacia limitada y con una sobrevida media de dos a cuatro meses y una tasa de respuesta de 18 %.[1] Con el uso de taxanos añadidos a la quimioterapia, la sobrevida media se pudo incrementar a 25 semanas, con un mayor beneficio para los respondedores (sobrevida media 32 semanas) vs. no respondedores (sobrevida media 10 semanas).[2] Es necesario el desarrollo de nuevas terapias para mejorar la sobrevida global en CAT.

Perfil molecular del CAT

Se han desarrollado marcadores moleculares para la identificación de la diana de la terapia, con lo que se ha logrado un incremento en la sobrevida global. Al momento, los principales marcadores moleculares incluyen los estudios de BRAF, NTRK, ALK, RET y TMB.

TERAPIA *TARGET* DEL CAT

BRAF

Dabrafenib y trametinib

El estudio fase 2 ROAR incluyó pacientes con CAT BRAF V600E mutado a quienes se administró dabrafenib, 150 mg, dos veces al día, y trametinib, 2 mg, una vez al día, hasta toxicidad o progresión de enfermedad.[3] El objetivo primario fue la tasa de respuesta global estimada por el investigador. Los objetivos secundarios incluyeron duración de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida global y seguridad. Dieciséis pacientes con CAT BRAF V600E-mutado fueron incluidos en el estudio, habían recibido radioterapia y/o cirugía previa, y seis de los cuales recibieron terapia sistémica previa. La tasa de respuesta global confirmada fue 69 % (11 de 16; IC 95 %, 41 %-89 %), con siete respuestas en curso. La duración media de respuesta, sobrevida libre de progresión, y sobrevida global no fueron alcanzadas como un resultado de una falta de eventos, con estimado a 12 meses de 90 %, 79 % y 80 %, respectivamente. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga (38 %), pirexia (37 %), y náuseas (35 %).

NTRK

Las fusiones que envuelven uno de los tres receptores cinasa de tropomiosina (TRK, por sus siglas en inglés) ocurren en diversos cánceres de niños y adultos, incluyendo el CAT.

Larotrectinib

Larotrectinib, un inhibidor altamente selectivo de TRK, ha sido evaluado en eficacia y seguridad en adultos y niños quienes tienen tumores con estas fusiones.[4] Cincuenta y cinco pacientes, con rango de edades de 4 meses a 76 años, fueron enrolados y tratados. Los pacientes tuvieron 17 tipos de tumores únicos positivos a la fusión TRK. La tasa de respuesta global fue 75 % (IC 95 %, 61 a 85), de acuerdo a una revisión independiente, y 80 % (IC 95 %, 67 a 90), según estimación del investigador. En un año, 71 % de las respuestas fueron en curso y 55 % resultaron libres de progresión. La duración media de respuesta y sobrevida libre de progresión no han sido alcanzadas. Cinco (9 %) de los pacientes tenían cáncer de tiroides (CT) y objetivaron una respuesta completa y cuatro, respuestas parciales, con un cambio máximo del tamaño tumoral de –50 % a –100 %. Los eventos adversos fueron predominantemente de grado 1, y ningún evento adverso de grado 3 o 4 fue considerado que estaba relacionado a larotrectinib en más del 5 % de pacientes. Ningún paciente discontinuó larotrectinib debido a eventos adversos relacionados a drogas.

Entrectinib

Entrectinib, otro potente inhibidor de TRK A, B y C, ha demostrado actividad antitumor contra tumores sólidos positivos a la fusión del gen *NTRK*, incluida actividad en el sistema nervioso central (SNC), debido a su habilidad para penetrar la barrera hematoencefálica. En una base de datos integrada de los tres estudios pivotales en curso (ALKA-372-001, STARTRK-1, y STARTRK-2),[5] los cuales enrolaron, a la fecha del reporte, 54 pacientes de 18 años o mayores con tumores sólidos positivos a la fusión NTRK localmente avanzados o metastásicos comprendiendo 10 diferentes tipos de tumor y 19 histologías diferentes. Cinco (9 %) tuvieron CT. A una media de seguimiento de 12,9 meses (IQR 8,77-18,76), 31 (57 %; IC 95 % 43,2-70,8) de 54 pacientes tuvieron una respuesta objetiva, de los cuales cuatro (7 %) tuvieron respuesta completa y 27 (50 %) respuesta parcial. La duración media de respuesta fue 10 meses (IC 95 % 7,1 a no estimable). Los eventos adversos relacionados al tratamiento grado 3 o 4 más comunes fueron incremento de peso (10 %) y anemia (12 %). Los eventos adversos serios relacionados al tratamiento más común fueron trastornos del sistema nervioso (4 %). No hubo muertes relacionadas al tratamiento.

ALK

Los rearreglos del gen *de cinasa del linfoma anaplásico* (*ALK*) han sido descritos en CAT.[6] Los más comunes de estos envuelven una fusión entre el gen *ALK* y estriatina (STRN), lo cual resulta en un rearreglo complejo envolviendo el brazo corto del cromosoma 2. STRN-ALK conduce a una activación constitutiva de la cinasa de ALK, vía la dimerización mediada por el dominio en espiral de STRN y a una proliferación independiente de TSH, dependiente de la cinasa de células tiroideas. Más aún, la sobreexpresión de STRN-ALK transforma las células *in vitro* e induce la formación de tumor en modelos experimentales.

Inhibidores ALK

La actividad cinasa de STRN-ALK y el crecimiento celular inducido por ALK pueden ser bloqueados por los inhibidores ALK crizotinib y TAE6846.

RET

Las mutaciones RET ocurren en el 70 % de cánceres medulares de tiroides, y las fusiones RET ocurren raramente en otros CT.[7]

Selpercatinib

El estudio fase 1-2 LIBRETTO-001 de selpercatinib enroló pacientes con cáncer medular de tiroides RET mutante con o sin tratamiento previo con vandetanib o cabozantinib, así como a pacientes con CT positivos a la fusión RET previamente tratados. El objetivo primario fue una respuesta objetiva (una respuesta parcial o completa), determinada por un comité de revisión independiente. Los objetivos secundarios incluyeron la duración de respuesta, sobrevida libre de progresión y seguridad. En 55 pacientes enrolados con cáncer medular de tiroides RET-mutado quienes habían recibido previamente vandetanib, cabozantinib, o ambos, el porcentaje de quienes tuvieron una respuesta fue 69 % (IC 95 %, 55-81), y la sobrevida libre de progresión a un año fue de 82 % (IC 95 %, 69 a 90). En 88 pacientes con cáncer medular de tiroides RET-mutante que no habían recibido previamente vandetanib o cabozantinib, el porcentaje de quienes tuvieron una respuesta fue de 73 % (IC 95 %, 62-82), y la sobrevida libre de progresión a un año fue del 92 % (IC 95 %, 82-97). En 19 pacientes con CT positivo a la fusión RET tratado previamente, el porcentaje de quienes tuvieron una respuesta fue de 79 % (IC 95 %, 54-94), y la sobrevida libre de progresión a un año fue de 64 % (IC 95 %, 37-82). Los eventos adversos más comunes de grado 3 o mayor fueron hipertensión (21 %), incremento de aminotransferasas (ASP, 11 %; ALT, 9 %), hiponatremia (8 %) y diarrea (6 %). De los 531 pacientes tratados, 12 (2 %) descontinuaron selpercatinib debido a eventos adversos relacionados a la droga.[7]

TMB

La carga mutacional tumoral (TMB, por sus iniciales en inglés) ha sido correlacionada retrospectivamente con la respuesta al bloqueo del *checkpoint* inmune.

Pembrolizumab

El estudio KEYNOTE-158 ha explorado la asociación de TMB alta en tejido (tTMB-alto) con respuestas en diez cohortes específicas del tipo de tumor, a la terapia con el anticuerpo monoclonal anti-PD1 pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos avanzados selectos, tratados previamente.[8] Entre el 15 de enero de 2016 y el 25 de junio de 2019, 1 073 pacientes fueron enrolados; 1 066 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 1 050 (98 %) fueron enrolados por al menos 26 semanas antes del punto de corte de la data, de los cuales, a su vez, 790 (75 %) fueron evaluables para TMB e incluidos en los análisis de eficacia. Ciento dos (13 %) de estos 790 pacientes tuvieron el estado tTMB-alto (≥ 10 mutaciones por megabase), y 688 (87 %) pacientes fueron estado no-tTMB-alto (< 10 mutaciones por megabase). La media de seguimiento fue de 37,1 meses (IQR 35,0-38,3). Las respuestas objetivas fueron observadas en 30 (29 %; IC 95 %, 21-39) de 102 pacientes en el grupo tTMB-alto y 43 (6 %; 5-8) de 688 en el grupo no-tTMB-alto. La población de pacientes con CT de KEYNOTE-158 del grupo tTMB-alto (n = 102) fue 2 (2 %), mientras que los pacientes con CT del grupo no-tTMB-alto (n = 688) fueron 78 (11 %). Se observó respuesta objetiva en 2/2 (100 %) de los pacientes con CT tTMB-alto y solo 3/78 (3,8 %) lograron algún grado de respuesta en el grupo CT no-tTMB-alto. Once (10 %) de 105 pacientes tuvieron eventos adversos serios relacionados al tratamiento. Dieciséis (15 %) participantes tuvieron un evento adverso relacionado al tratamiento grados 3-5, de los cuales la colitis fue el único evento adverso que ocurrió en más de un paciente (n = 2). Un paciente tuvo neumonía fatal que fue considerada por el investigador ser relacionada a tratamiento.

CONCLUSIONES

El manejo del cáncer anaplásico de tiroides (CAT) ha evolucionado en los años más recientes, hacia el desarrollo de blancos moleculares que permitan ofrecer una mejor terapia, dado el curso usualmente ominoso de la enfermedad. Se requieren mayores estudios de seguridad y eficacia de las terapias dirigidas a marcadores moleculares como BRAF, NTRK, ALK, RET, TMB y otros.

Referencias bibliográficas

1. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer. 1985;56(9):2155-60.
2. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. Thyroid. 2000;10(7):587-94. doi: 10.1089/thy.2000.10.587.
3. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. J Clin Oncol. 2018;36(1):7-13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
4. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med. 2018;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
5. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
6. Kelly LM, Barila G, Liu P, Evdokimova VN, Trivedi S, Panebianco F, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(11):4233-8. doi: 10.1073/pnas.1321937111.
7. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med. 2020;383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.
8. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020;21(10):1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

Manejo quirúrgico del cáncer anaplásico de tiroides

18

Pavel Pino-Godoy

El cáncer de tiroides anaplásico (CAT) es una neoplasia maligna muy rara, pero extremadamente agresiva y mortal. El papel de la cirugía sigue siendo controvertido. No obstante, en algunos casos puede ser una opción como parte de un tratamiento multimodal, con resultados discutibles. Aunque el pronóstico es muy malo, existe un intento de establecer un abordaje óptimo en estos pacientes, para tratar de otorgarles una mejor calidad de vida.

Estadiaje

Una vez que se ha establecido el diagnóstico, se requiere una evaluación adicional para determinar el estadiaje de la enfermedad. Debido al rápido crecimiento y la agresividad del CAT, a la mayoría de los pacientes se les diagnostica la enfermedad en estadio IV. Según las series publicadas, aproximadamente el 10 % se diagnostica en estadio IVa; el 40 %, en estadio IVb y el 50 %, en estadio IVc (AJCC/TNM).

Objetivos del estadiaje

- Evaluación de la extensión de la enfermedad localmente avanzada y exclusión de la presencia de metástasis a distancia.
- Evaluación de la resecabilidad del tumor.

Determinación del estadiaje

- **Estudio por imágenes.** Para evaluar metástasis regional y a distancia. Se realiza mediante la ecografía de cuello de alta resolución, tomografía computarizada de cuello y tórax, resonancia magnética e, incluso, PET-CT, cuando esté indicado.
- **Procedimientos diagnósticos.** Nasofibroscopia o laringoscopia directa, para evaluar parálisis de cuerdas vocales o infiltración intraluminal de laringe y/o tráquea. Broncoscopia y/o endoscopia de esófago, si el paciente presenta dificultad respiratoria y/o disfagia macada.

Criterios de resecabilidad

Una vez realizado el estadiaje, se debe considerar los siguientes criterios para determinar si el tumor es resecable o no:

- Distinguir entre enfermedad locorregional y enfermedad metastásica a distancia.
- Evaluar la extensión de la invasión local y las estructuras involucradas.

Si en el momento del diagnóstico del paciente, el estadiaje corresponde a:

- **Estadio IVa o IVb**. Resecable y sin metástasis a distancia. Deben considerarse cirugía y radioterapia locorregional (con o sin terapia sistémica).
- **Estadio IVb**. Irresecable (enfermedad confinada locorregionalmente, pero irresecable). Debe considerarse radioterapia con o sin terapia sistémica.
- **Estadio IVc**. Considerar radioterapia y terapia sistémica.

Objetivo de la cirugía

El objetivo de la cirugía es la resección macroscópica del tumor, es decir, la resección sin dejar tumor residual macroscópico (R0) o resección con tumor residual microscópico (R1).

No está indicada la resección paliativa o citorreducción del tumor. Asimismo, no hay datos suficientes sobre el resultado de la lobectomía tiroidea en pacientes con CAT localizado y resecable y en el contexto de un pronóstico, por lo general, precario y con altas tasas de recaída sistémica. El CAT que involucra extensamente el tracto aerodigestivo superior, por lo general, se considera quirúrgicamente incurable. Por todo esto, las decisiones deben tomarse en relación al contexto establecido.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico se plantea como parte de un tratamiento multidisciplinario, debido a que, en muchas series publicadas, sugieren que en pacientes en estadio IVa o IVb, es posible la cirugía con resecciones R0/R1, seguidas de radioterapia y/o quimioterapia, lo que mejora el pronóstico de sobrevida. El problema es que solo en el 18 % al 24 % de estos pacientes es posible una resección completa.

La recomendación 12 de las guías de la ATA-2021, para los pacientes con CAT confinado (estadio IVA/IVB), en los que se prevé una resección R0/R1, señala enfáticamente la resección quirúrgica. Esta recomendación se basa en el beneficio (sobrevida general más prolongada) de la resección quirúrgica y un valor más bajo a la morbilidad potencial y el retraso posterior en la quimioterapia y/o radioterapia.

Disección del cuello

La incidencia de metástasis regional es del 30 % al 40 %, según las series.

Cuando hay compromiso ganglionar, se recomienda realizar disección cervical (central y/o lateral), para lograr resección R/0. Tener en cuenta que la afectación ganglionar no parece afectar la sobrevida de estos pacientes.

Abordajes quirúrgicos extensos

La recomendación 13 las guías de la ATA-2021 indica que la resección radical (que incluye laringectomía, resecciones traqueales, resecciones esofágicas y/o resecciones vasculares o mediastínicas mayores), por lo general, no está indicada, dado el mal pronóstico del CAT y debe considerarse solo de forma muy selectiva después de una discusión exhaustiva, por parte del equipo multidisciplinario, también considerada a la luz de nueva información basada en las mutaciones presentes y la disponibilidad de terapias dirigidas.

Carcinoma anaplásico incidental

Según las distintas series, el 2 % al 6 % de los casos aproximadamente corresponden al CAT detectado en forma incidental.

Las guías de la ATA y otras guías internacionales recomiendan tiroidectomía total en estos casos, pues se asocia a un claro mejor pronóstico. Lo que sí existe controversia es si se realiza cirugía sola o cirugía más radioterapia y/o quimioterapia.

Manejo de la vía aérea en pacientes con CAT

Aproximadamente el 20 % al 30 % de los pacientes con CAT pueden requerir traqueotomía. La mayoría de autores no recomiendan realizar traqueotomía electiva en estos pacientes, debido a las implicancias negativas que origina en la calidad de vida, ya que ocasiona secreciones excesivas o sangrado a nivel del ostoma, puede retrasar el inicio de la radioterapia por complicaciones locales y, según algunos autores, podría acelerar el crecimiento tumoral local.

La traqueotomía en pacientes con CAT está indicada en pacientes con enfermedad local avanzada, con compresión o invasión de la vía aérea y en parálisis de cuerdas vocales con estridor marcado.

CONCLUSIONES

Actualmente no existe un tratamiento curativo para el cáncer de tiroides anaplásico (CAT). La mayoría de los pacientes presentan enfermedad irresecable o metastásica. Las guías internacionales recomiendan cirugía en pacientes con enfermedad resecable (IVa, IVb), para lograr márgenes negativos (resección R0/R1), como parte de un enfoque multimodal que incluye cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, lo que mejora el tiempo de sobrevida.

Los pacientes con CAT deben recibir un apoyo terapéutico que les permita una mejor calidad de vida, en lugar de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos a menudo radicales e ineficaces. Es importante tener en cuenta que las expectativas realistas en términos de enfermedad persistente, enfermedad recurrente y sobrevida general siguen siendo pésimas.

Bibliografía

1. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid. 2021;31(3):337-386. doi: 10.1089/thy.2020.0944.
2. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S150-S160. doi: 10.1017/S0022215116000578.
3. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(12):1856-1883.
4. Polistena A, Monacelli M, Lucchini R, Triola R, Conti C, Avenia S, et al. The role of surgery in the treatment of thyroid anaplastic carcinoma in the elderly. Int J Surg. 2014;12 Suppl 2:S170-S176. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.08.347.
5. O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. Oral Oncol. 2013;49(7):702-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.440.

6. Vamvakidis K, Christoforides C, Zografos GN. Surgical treatment of anaplastic thyroid cancer. Hellenic J Surg. 2015. 87(1), 63-66.
7. Liu TR, Xiao ZW, Xu HN, Long Z, Wei FQ, Zhuang SM, et al. Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: a clinical study of 50 cases. PLoS One. 2016;11(10):e0164840. doi: 10.1371/journal.pone.0164840.
8. Baek SK, Lee MC, Hah JH, Ahn SH, Son YI, Rho YS, et al. Role of surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma: Korean nationwide multicenter study of 329 patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000 to 2012. Head Neck. 2017;39(1):133-139. doi: 10.1002/hed.24559.
9. Xu J, Liao Z, Li JJ, Wu XF, Zhuang SM. The role of tracheostomy in anaplastic thyroid carcinoma. World J Oncol. 2015;6(1):262-264. doi: 10.14740/wjon899w.
10. Garcia CV, Cabungcal AC, Pontejos AQ. Prognostic value of thyroidectomy and tracheostomy in anaplastic thyroid carcinoma. Philipp J Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2020;35(1):46-50.

Cáncer de tiroides durante la pandemia de covid-19

19

Jacsel Suárez-Rojas

La enfermedad causada por la infección de SARS CoV-2 (covid-19) ha planteado importantes desafíos a los sistemas de salud pública a nivel mundial. En Perú, la covid-19 ha tenido una letalidad de 3,7 %, de acuerdo con los registros oficiales del Ministerio de Salud.

Según estadísticas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, el cáncer de tiroides (CT) ocupa la posición 8 en incidencia, con más de 600 nuevos casos cada año, una incidencia que se ha duplicado en la última década, con una relación femenino: masculino de 6:1.

Las evidencias epidemiológica y clínica del impacto de la covid-19 en los pacientes con CT es escasa. Hasta el momento solo se han desarrollado dos estudios: CCC19, que evaluó tumores sólidos y neoplasias hematológicas, y TERAVOLT, que evaluó pacientes con neoplasias torácicas. Estos estudios reportan un incremento de la mortalidad por covid-19 en pacientes con cáncer asociado a factores de riesgo como la edad mayor de 65 años, el estadio clínico avanzado, la presencia de más de dos comorbilidades, un ECOG mayor de 1, el tabaquismo activo, el uso de corticoides mayor de 10 mg/d. Sin embargo, la heterogeneidad de los tipos de cáncer, estadios clínicos y tratamientos no permite aplicar las conclusiones de estos estudios a los pacientes con CT.[1]

El riesgo de infección y las formas graves de covid-19 dependen de las características demográficas y clínicas. Y ante la escasez de evidencias clínicas, Pitoia plantea que se puede considerar a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) de riesgos bajo e intermedio como pacientes sin incremento del riesgo de infección por covid-19, mientras que los pacientes con estadio clínico IVc, con metástasis pulmonares, se consideran de alto riesgo.[2]

La pandemia de la covid-19 produjo un gran impacto en el manejo del CT, con la necesidad de optimizar los protocolos de bioseguridad. En la mayoría de pacientes con CDT es posible diferir los procedimientos. Hay escasa evidencia que el diagnóstico y el tratamiento precoces del CDT mejore significativamente el pronóstico.[2]

Diferir la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es una opción en la mayoría de pacientes con sospecha de enfermedad de riesgo bajo o intermedio, según características ecográficas. Un retraso de algunos meses en el diagnóstico, probablemente no tenga un impacto negativo en el pronóstico de la mayoría de pacientes con CDT. Se deben priorizar los pacientes con síntomas compresivos, crecimiento tumoral rápido y los pacientes con sospecha de cáncer medular de tiroides y cáncer anaplásico.[3]

El tratamiento quirúrgico es electivo, pero debe priorizarse como urgente en pacientes con tumores de rápido crecimiento que amenazan la sobrevida a corto plazo, a pesar del riesgo potencial de formas graves de covid-19. La cirugía del cáncer anaplásico de tiroides debe considerarse una emergencia.[4]

No se ha demostrado que la terapia con I-131 genere inmunosupresión clínicamente. Se debe seleccionar los candidatos para recibir I-131 de manera individualizada, con prioridad en los pacientes con riesgo alto de recurrencia (pacientes con respuesta bioquímica incompleta) y sospecha de metástasis a distancia.[5]

Los pacientes con CT refractario a I-131 y cáncer medular de tiroides metastásico pueden ser manejados mediante terapia sistémica con inhibidores de la tirosina cinasa. Se recomienda cuando los pacientes desarrollan enfermedad progresiva.[2] Se describe supresión de médula ósea cuando se usa en conjunto dosis altas de I-131 con terapia sistémica con inhibidores de la tirosina cinasa o en presencia de metástasis ósea. La evaluación clínica personalizada es fundamental para evaluar el balance riesgo-beneficio del inicio del tratamiento. Se debe realizar monitorización frecuente de eventos adversos a través de la telemedicina.

Los pacientes que recibieron radioterapia externa en la región cervical tienen mayor riesgo de formas graves de covid-19. Los pacientes de riesgo alto deben aislarse y cumplir estrictamente las medidas de prevención. La mayoría de pacientes que fallecen con CT lo hacen por causas no relacionadas al cáncer, incluidas las infecciones.[2]

Se recomienda que tanto pacientes como trabajadores deben ser evaluados con base en factores de riesgo y clínica, para determinar la forma de atención más segura y oportuna. La frecuencia de consultas y la modalidad de estas deben adaptarse al nivel de riesgo de cada paciente. Los pacientes con CDT de riesgo bajo y los pacientes con buena respuesta al tratamiento pueden esperar controles presenciales y ser monitoreados por telemedicina. El rol de la telemedicina en el seguimiento de pacientes con CT está siendo fundamental como estrategia para reducir el riesgo de covid-19.[6]

Referencias bibliográficas

1. Smulever A, Abelleira E, Bueno F, Pitoia F. Thyroid cancer in the Era of covid-19. Endocrine. 2020;70(1):1-5. doi: 10.1007/s12020-020-02439-6.
2. Vrachimis A, Iakovou I, Giannoula E, Giovanella L. Endocrinology in the time of covid-19: Management of thyroid nodules and cancer. Eur J Endocrinol. 2020;183(1):G41-G48. doi: 10.1530/EJE-20-0269.8.
3. Wang YH, Bychkov A, Chakrabarti I, Jain D, Liu Z, He S, et al. Impact of the covid-19 pandemic on cytology practice: An international survey in the Asia-Pacific region. Cancer Cytopathol. 2020;128(12):895-904. doi: 10.1002/cncy.22354.
4. Bakkar S, Al-Omar K, Aljarrah Q, Al-Dabbas M, Al-Dabbas N, Samara S, et al. Impact of covid-19 on thyroid cancer surgery and adjunct therapy. Updates Surg. 2020;72(3):867-869. doi: 10.1007/s13304-020-00833-3.
5. Klain M, Nappi C, Maurea S, De Risi M, Volpe F, Caiazzo E, et al. Management of differentiated thyroid cancer through nuclear medicine facilities during Covid-19 emergency: the telemedicine challenge. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(3):831-836. doi: 10.1007/s00259-020-05041-0.
6. Tsang VHM, Gild M, Glover A, Clifton-Bligh R, Robinson BG. Thyroid cancer in the age of covid-19. Endocr Relat Cancer. 2020;27(11):R407-R416. doi: 10.1530/ERC-20-0279.

FONDO
EDITORIAL
COMUNICACIONAL