

1er. Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas*

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología

ÁREA TIROIDES

Coordinadora: Dra. Alicia Gauna

PANEL DE EXPERTOS:

Dr. Marcos Abalovich, Buenos Aires

Dra. Alicia Gauna, Buenos Aires

Dra. Alejandra Gerez, Córdoba

Dra. Silvia Gutiérrez, Buenos Aires

Dra. Alicia Lowenstein, Buenos Aires

Dra. Mirta Miras, Córdoba

Dr. Hugo Niepomniszcze, Buenos Aires

Dra. Ana Orlandi, Buenos Aires

Dr. Gustavo Ortiz, Córdoba

Dr. Ricardo Parma, Rosario

Bioq. Eduardo Pusiol, Mendoza

Dr. Jorge Rezzónico, Mendoza

Dra. Marta Schnitman, Buenos Aires

Dra. María del Carmen Silva Croome, Buenos Aires

MESA 1: TRATAMIENTO DEL BOCIO NODULAR Y POLINODULAR NO TÓXICO BENIGNO EUTIROIDEO

Alejandra Gerez, Ana Orlandi, Jorge Rezzónico, Marta Schnitman
y María del Carmen Silva Croome (en representación del Panel de Expertos).

Introducción

La patología nodular tiroidea en la población general es frecuente con una prevalencia de alrededor del 5% cuando es diagnosticada por palpación.¹ La misma detectada por ecografía aumenta de 19 a 67%.² Dicha prevalencia varía según el área geográfica estudiada dependiendo de la yodo suficiencia, así como de otros factores ambientales. Su frecuencia es mayor en el sexo femenino, y aumenta con la edad.

La mayoría de estos nódulos son benignos siendo la punción aspiración con aguja fina el método más sensible y específico para el diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna.³ El objetivo de este consenso es evaluar los lineamientos para el tratamiento y seguimiento de nódulos tiroideos únicos y múltiples benignos eutiroideos.

Control, no tratamiento: indicaciones. Seguimiento clínico, laboratorio, imágenes, repunción.

* Durante los días 2 y 3 de junio de 2006 se realizó el Primer Consenso en Patologías Endocrinológicas en Valle Hermoso (Córdoba), organizado por la FASEN, con la coordinación general del Dr. Oscar Levalle. El texto final fue publicado en la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo en su vol. 43, N° 3, de 2006. Se reproduce acá el consenso sobre el Área Tiroides, por cortesía de la RAEM.

¿Cuándo cambia la conducta?**A) Indicaciones:**

Existen controversias acerca de las ventajas del control sin tratamiento comparado con el tratamiento inhibitorio con L-T4 en bocios nodulares y polinodulares eutiroideos. No existe acuerdo sobre la utilidad de indicar tratamiento inhibitorio en todos los pacientes. Las evidencias de múltiples trabajos randomizados controlados y varios metaanálisis, sugieren que el tratamiento con levotiroxina para alcanzar niveles subnormales de TSH, tendría utilidad en áreas iododeficientes.⁴ Contrariamente, en áreas yodosuficientes los datos son menos categóricos. Las guías de la ATA y de la AACE, ambas de febrero de 2006, no recomiendan el tratamiento supresivo con L-T4 en forma rutinaria, argumentando que con el control sin tratamiento se obtienen similares resultados y se evitarían los efectos deletéreos de un eventual hipertiroidismo subclínico.^{5,6}

Sin embargo, esto no es absoluto. Hay evidencias que avalarían la implementación del tratamiento con L-T4 para intentar la reducción del tamaño nodular, prevenir su crecimiento y evitar la aparición de nuevos nódulos.^{7,8}

Recomendaciones: debido a la falta de evidencias concluyentes, este panel considera que:

1) La conducta expectante (control sin tratamiento) estaría indicada en las siguientes situaciones:

- Pacientes con TSH < a 0,5 ó 1,0 mUI/L (en disenso)
- Intolerancia o negativa del paciente a recibir hormona tiroidea
- Pacientes cardiopatas
- Nódulos autónomos con TSH normal
- Nódulos que permanecen estables sin tratamiento durante más de 5 años.⁹

2) Conducta expectante preferencial en las siguientes situaciones:

- Incidentalomas < 10 mm sin factores de riesgo¹⁰
- Pacientes añosos.

B) Seguimiento

Este panel recomienda:

a) Control clínico cada 3-6 meses. Advertir al paciente que concurra a la consulta ante la aparición de síntomas locales (aumento del tamaño, dolor, síntomas compresivos, etc.) o ante la aparición de síntomas de disfunción o embarazo.

Remarcamos la importancia de la palpación tiroidea y del cuello para la detección y control de cambios semiológicos.

b) Laboratorio:

- Determinación de TSH cada 4-12 meses o ante la presencia de síntomas o signos de disfunción
- De acuerdo al criterio del médico tratante podría incluirse el dosaje de T4 total / T4 libre
- Si en la evolución la TSH se inhibe, se aconseja determinación de T4 y T3 (totales o libres),
- Si en la evolución la TSH está aumentada, se aconseja determinación de T4 total / T4 libre.

c) Imágenes:

- Control ecográfico semestral de alta resolución los primeros 12-24 meses; luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la variación operador dependiente, se aconseja en lo posible realizarla en las mismas condiciones
- Ante una TSH inhibida solicitar captación y centellograma tiroideo
- Si hay síntomas compresivos o sospecha de compresión a estructuras vecinas solicitar Rx cuello con relleno esofágico, TAC o RNM.

d) Repunción:

- En el seguimiento de patología benigna debería repetirse el procedimiento en una a dos oportunidades adicionales para confirmar el patrón citológico de benignidad
- La repunción es aconsejada ante la presencia de cambios clínicos o ecográficos sospechosos,¹¹ recurrencia quística¹² y/o aparición de nuevos nódulos en aquellos bocios nodulares que tengan un tamaño que justifique el estudio citológico.

C) ¿Cuándo cambia la conducta?

a) Ante la aparición de cambios clínicos (crecimiento, dolor, disfonía, tos permanente, adenopatías regionales, aumento de consistencia, etc.)

b) Ante la aparición de cambios ecográficos (bordes irregulares, halo incompleto, microcalcificaciones, presencia de adenopatías, aparición de nuevos nódulos, etc.)

El panel recomienda que en presencia de alguno de estos cambios se solicite repetición de PAAF.

Uno de los panelistas aconseja la realización de Eco Doppler Color para evaluar vascularización intranodular

Frente al hallazgo de una TSH inhibida en algún momento de la evolución, confirmar hipertiroidismo subclínico o clínico y proceder al tratamiento si corresponde.

Tratamiento con hormona tiroidea: indicaciones, contraindicaciones, dosis, tiempo según respuestas. Seguimiento: clínico, laboratorio, imágenes, repunción. ¿Cuándo cambia de tratamiento?

A) Indicaciones:

Las consideraciones en relación a la indicación o no de tratamiento inhibitorio con L-T4 y las evidencias sobre la efectividad del mismo han sido ya mencionadas en el punto 1).

El panel considera que el tratamiento con hormona tiroidea debería ser preferencialmente indicado:

- En presencia de anticuerpos antitiroideos positivos
- Si la TSH está en rango normal alto
- Pacientes jóvenes sin evidencia de autonomía¹³
- En áreas iododeficientes.⁴

B) Contraindicaciones:

- Pacientes con contraindicación cardiológica para recibir L-T4 (contraindicación absoluta)
- Añosos y pacientes con osteoporosis severa (contraindicación relativa).

C) Dosis:

El panel recomienda la indicación de dosis crecientes de LT4 titulada para cada paciente con el objetivo de mantener niveles de TSH entre 0.2 y 0.5 uUI/mL.

D) Tiempo de tratamiento:

La literatura aconseja que el tiempo de tratamiento no debería ser menor de seis meses ni mayor de 24 meses.¹⁴

Este panel considera que el mismo podría mantenerse según la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

Se considera respuesta satisfactoria a la disminución de tamaño nodular (50% ó más), y/o la no aparición de nuevos nódulos. En cuanto a nódulos que permanecen estables bajo tratamiento, la opinión sobre mantener o no el tratamiento no es unánime.

E) Seguimiento:

El panel recomienda:

- a)
 - Control clínico una vez iniciado el tratamiento a los 30-45 días (buscar síntomas o signos de efectos adversos)
 - Segundo control entre 60 y 90 días
 - Ulteriores controles cada 3 a 6 meses.

b) Laboratorio:

- Determinación de TSH y T4 total / T4 libre entre 45 y 120 días de inicio de tratamiento
- Si la TSH está en el rango deseado con T4 normal, seguimiento cada 4-6 meses
- Si se debe modificar dosis de T4, volver al esquema inicial.

c) Imágenes:

- Control ecográfico semestral los primeros 12-24 meses; luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la variación operador dependiente, se aconseja dentro de lo posible realizarlo en las mismas condiciones.
- En caso de producirse inhibición de TSH con bajas dosis de L-T4, y ante sospecha de autonomía, pedir captación y centellograma tiroideo bajo inhibición.

d) Repunción:

Se siguen las mismas pautas del punto 1.¹²

F) ¿Cuándo cambia de tratamiento?

- Ante cambio citológico a sospechoso o maligno
- Ante aparición de intolerancia a L-T4
- Si se produce crecimiento nodular bajo tratamiento
- Aparición de adenopatías y/o signos clínicos de sospecha de malignidad
- Ante la aparición de autonomía
- En un paciente que abandonó tratamiento y permaneció estable varios años, optar por control.

Tratamiento quirúrgico: indicaciones, contraindicaciones, ¿tratamiento posterior con L-T4?. Indicaciones, dosis y tiempo. Seguimiento: clínico, laboratorio, imágenes.

A) Indicaciones:

El panel recomienda en coincidencia con la literatura que la cirugía estaría indicada en las siguientes situaciones:

- Cambios a citología sospechosa o maligna
- Cambios clínicos sospechosos (nódulo de crecimiento rápido, aparición de adenopatías, dureza, fijación a tejidos vecinos, compresión de vías aéreas, etc.)
- Quiste recidivante
- Bocio con prolongación endotorácica demostrada por TAC sin contraste y/o RMN con contraste con gadolinio
- Razones cosméticas

- Autonomía tiroidea en nódulos mayores a 4 cm. En opinión de uno de los integrantes de la mesa, el tamaño no es criterio absoluto de cirugía ya que no invalida el uso previo de I¹³¹ y evaluar la respuesta (dado que no impide cirugía posterior)

- Eco Doppler con vascularización intranodular, descartada autonomía (en disenso).

B) *Contraindicaciones :*

- Riesgo quirúrgico elevado.
- Negativa del paciente.

En el caso de no disponer de equipo quirúrgico experimentado en cabeza y cuello, derivar al paciente a un centro especializado.

C) *Tratamiento posterior:*

La literatura al respecto es controvertida.^{15,16}

Algunos integrantes de la mesa coinciden en el tratamiento preventivo posquirúrgico con L-T4 a fin de intervenir sobre el único factor de crecimiento que a la fecha es factible controlar. Esto no invalida que según criterio del médico tratante, con TSH normal pueda observarse. Otros panelistas no recomiendan el tratamiento sistemático con L-T4 (en disenso).

El panel obviamente coincide en mantener las mismas recomendaciones del punto 1) para control postquirúrgico sin tratamiento.

En el caso de BPNNT la extensión de la cirugía marcará la necesidad de tratamiento con L-T4 posterior y la dosis a administrar.

Las indicaciones, contraindicaciones, dosis y pautas de seguimiento clínico, ecográfico y de laboratorio siguen los lineamientos del punto 2.

Se agrega recomendación de control de metabolismo fosfo-cálcico y lesión recurrencial según normas para pacientes tiroidectomizados.

Respecto a la duración del tratamiento, el mismo se continuará en la medida que no aparezcan contraindicaciones a L-T4.

Tratamiento con yodo radioactivo: indicaciones, contraindicaciones. Seguimiento: clínico, laboratorio, imágenes.

A) *Indicaciones:*

En la literatura europea, el yodo radiactivo es utilizado en pacientes con bocios uni o polinodulares con y sin evidencias de autonomía.^{17,18} La desventaja de este tratamiento es la imposibilidad de obtener citología e

histología en bocios grandes y con prolongación endotorácica. Otra de las objeciones es que el I¹³¹ actuaría en BPN sobre tejido captante y no en masas con captación ausente. Por ello se ha propuesto que el tratamiento del BPNNT con I¹³¹ puede verse favorecido con la administración previa de dosis bajas de TSH humana recombinante, la cual aumenta la efectividad del mismo y permite disminuir la dosis de I¹³¹ administrada.¹⁹

El panel recomienda que podría indicarse tratamiento con I¹³¹ en:

- Pacientes con nódulos autónomos con TSH inhibida y con TSH dentro del rango normal. Cabe destacar que esta última situación es frecuente en algunas áreas, particularmente yodo-deficientes, y no en otras. La opinión de la mesa estuvo dividida entre administrar la dosis bajo inhibición o no del parénquima sano (si prima el objetivo de eliminar focos de autonomía y no disminuir tamaño global).

- En pacientes añosos y/o con contraindicación quirúrgica.

Se aconseja realizar interconsulta previa al cardiólogo para prevención de complicaciones cardiológicas pos dosis terapéutica.

En pacientes con bocios con prolongación endotorácica y / o compresión de tejidos vecinos, no hay consenso en la literatura sobre beneficios del tratamiento radiante. Uno de los integrantes del panel considera importante remarcar que la administración de I¹³¹ puede aumentar el tamaño del bocio y provocar fenómenos compresivos, (especialmente si se aplica rhTSH). Si hay ese riesgo, (p. ej. si hay compromiso traqueal) se debe internar al paciente.

Los restantes integrantes del panel no dan recomendaciones sobre este punto.

B) *Contraindicaciones:*

- Embarazo.
- Lactancia.

La presencia de captaciones ausentes o bajas, constituyen una limitación para la indicación del tratamiento.

C) *Seguimiento:*

En caso de que se efectúe el tratamiento con I¹³¹ recomendamos:

- Control clínico:
 - Luego de finalizado el aislamiento, a las 3 semanas.

- Posteriormente trimestral durante el 1er. año.
- b) Laboratorio:
 - Determinación de TSH a los 3-6 meses según clínica.
 - Si aparecen evidencias de hipertiroidismo autoinmune, solicitar TRAb y hormonas tiroideas.²⁰
- c) Imágenes:
 - Ecografía a los 6 meses y según evolución posterior.
 - Captación y centellograma con I¹³¹ de 6 a 12 meses post DT.
 - En BPNNT agregar TAC y/o RMN de cuello y tórax de 6 a 12 meses post DT cuando la ecografía no

aporte la información suficiente (ejemplo: bocios con prolongación endotorácica).

Reflexión final:

En la bociogénesis están involucrados distintos mecanismos fisiopatológicos. Los tratamientos disponibles para la patología nodular benigna no son etiológicos, a excepción de un porcentaje de nódulos que dependen de TSH. Es por ello que en las encuestas la proporción de profesionales que en la práctica optan por control, tratamiento con LT4 o cirugía es similar. Pensamos que además de las recomendaciones previas es fundamental consensuar con el paciente cuál es el tratamiento adecuado para cada uno.

REFERENCIAS

1. Hegedus L. *Clinical practice: the thyroid nodule*. N Engl J Med 351: 1764-71, 2004.
2. Tan G, Gharib H. *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging*. Ann Intern Med 126: 226-31, 1997.
3. Gharib H. *Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect*. Mayo Clin Proc 69: 44-9, 1994.
4. La Rosa G, Ippolito A, Lupo L, y col. *Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics*. J Clin Endocrinol Metab 81:4385-7, 1996.
5. Cooper D, Doherty G, Haugen B, y col. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid 16: 109-41, 2006.
6. AACE/AME Guidelines. *American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules*. Endocr Pract 12: 63-102, 2006.
7. Zelmanovitz F, Genro S, Gross J. *Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses*. J Clin Endocrinol Metab 83: 3881-5, 1998.
8. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, y col. *Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab 83: 780-3, 1998.
9. Kuma K, Matsuzaka F, Kobayashi A, y col. *Outcome of long-standing solitary thyroid nodules*. World J Surg 16: 583-5, 1992.
10. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, y col. *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. J Clin Endocrinol Metab 87: 1941-6, 2002.
11. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. *Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: Critical evaluation of long-term follow-up*. Thyroid 15: 274-8, 2005.
12. Gharib H, Goellner J, Zinsmeister A, Grant C, van Heerden J. *Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings*. Ann Intern Med 101:25-8, 1984.
13. Rezzonico J, Bossa N, Rezzonico M, Pusiol E. *Evaluación ecográfica de la respuesta al tratamiento con levotiroxina sódica en mujeres adultas con bocio uninodular. Influencia de la disminución de TSH. Valor predictivo de los resultados de laboratorio y de las características nodulares*. Rev Arg Endocrinol Metab 35: 3-12, 1998.
14. Brenta G, Schnitman M, Fretes O, y col. *Comparative efficacy and side effects of the treatment*

- of euthyroid goiter with levo-thyroxine or triiodothyroacetic acid.* J Clin Endocrinol Metab 88: 5287-92, 2003.
15. Gharib H, Mazzaferri E. *Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease.* Ann Intern Med 128: 386-94, 1998.
 16. Fogelfeld L, Wiviott M, Shore-Freedman E, y col. *Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions.* N Engl J Med 320: 835-40, 1989.
 17. Hegedus L, Hansen B, Knudsen N, Hansen J. *Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre.* Brit Med J 297: 661-2, 1988.
 18. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen J. *Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre.* Brit Med J 307: 828-32, 1993.
 19. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, y col. *Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine.* J Clin Endocrinol Metab 90: 2775-80, 2005.
 20. Nygaard B, Knudsen J, Hegedus L, y col. *Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side effect of ¹³¹I treatment in patients with nontoxic goiter.* J Clin Endocrinol Metab 82: 2926-30, 1997.

MESA 2: CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Alicia Gauna, Silvia Gutiérrez, Mirta Miras, Hugo Niepomniszcze y Ricardo Parma (en representación del Panel de Expertos).

Definir bajo y alto riesgo: en inicio y evolución ¿cambia?

Bajo y alto riesgo de muerte son establecidos por el TNM, estadificación utilizada por los integrantes de este consenso.^{1,2}

CARCINOMA DE TIROIDES - TNM

T= Tumor primario

Tx: No puede ser determinado

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor menor a 2 cm limitado a la glándula tiroides

T2: Tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm de diámetro mayor, limitado a la glándula tiroides

T3: Tumor mayor de 4 cm limitado a la glándula tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroides mínima

T4a: Tumor de cualquier tamaño que invada el tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente

T4b: Tumor que invade la fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastinales

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx: No puede ser determinado

N0: No hay evidencia de metástasis ganglionares

N1: Metástasis ganglionares regionales

N1a: Metástasis a ganglios pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos

N1b: Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o mediastinales superiores.

M: Metástasis a distancia

Mx: No puede ser determinado

M0: No hay evidencia de metástasis

M1: Metástasis a distancia

CDT - ESTADIFICACIÓN

Menor de 45 años

Estadío I: Cualquier T Cualquier N M0

Estadío II: Cualquier T Cualquier N M1

45 años o mayores

Estadío I: T1 N0 M0

Estadío II: T2 N0 M0

Estadío III: T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Estadío IV A: T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M

T2 N1b M0

T3 N1b M0

Estadío IV B: T4b Cualquier N M0

Estadío IV C: Cualquier T Cualquier N M 1

Esta estadificación se define con la finalización del barrido post ablación. Se consideran bajo riesgo de muerte a los estadíos 1 y 2 y alto riesgo a los estadíos 3 y 4.

El carcinoma diferenciado tiroideo en los pacientes pediátricos tiene un comportamiento tanto más agresivo cuanto menor es la edad. Los tumores más agresivos se desarrollan hacia los 2 a 4 años de edad.³

Cabe remarcar que en los niños la menor edad al diagnóstico del CDT se relaciona con peor pronóstico.³

Debe tenerse en cuenta que esta estadificación no es absoluta y un porcentaje de los pacientes jóvenes con bajo riesgo de muerte, obitan por la enfermedad.

Paralelamente a esto, es fundamental definir bajo y alto riesgo de recurrencia/ persistencia.

Este consenso considera como sistema de estadificación el TNM y que el concepto de riesgo de recurrencia/persistencia debe adecuarse a la etapa de seguimiento, dado que se deben tener en cuenta otros parámetros. El grado de riesgo puede cambiar durante la evolución.

a) Hasta la ablación con I¹³¹ sólo cuentan las variables del tumor y del tratamiento inicial (tiroidectomía

total con vaciamiento de los ganglios de la línea media –nivel VI–, dosis ablativa de I¹³¹).

Bajo Riesgo: tumor < 2 cm con resección macroscópica total, sin invasión local ni vascular, sin MTS locales o a distancia y del tipo histológico de bajo riesgo (papilar clásico y folicular mínimamente invasivo).

Riesgo Intermedio: tumor de 2-4 cm, con invasión local microscópica o del tipo agresivo (tall cell, columnar, insular) o invasión vascular.

Alto Riesgo: tumor > 4 cm o sin resección macroscópica completa o con invasión local o vascular o con MTS local o a distancia o del tipo histológico agresivo.

• En microcarcinomas, el tamaño > 0,8 cm y la invasión capsular tiroidea deben considerarse como signos de mayor riesgo.

b) Post ablación, en el primer año, se tienen en cuenta otras variables: la ecografía de partes blandas de

cuello, la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo y eventualmente el RCT.

El paciente de bajo riesgo de recurrencia se mantendrá como tal si la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo es < 1 ng/ml, con TgAb negativos, RCT (de realizarse), ecografía de partes blandas de cuello y clínica negativos (este paciente puede considerarse libre de enfermedad demostrable, que no significa necesariamente que esté curado).

c) En el seguimiento posterior, el paciente de bajo riesgo TgAb negativo considerado libre de enfermedad demostrable se mantendrá en esta categoría si la tiroglobulina bajo inhibición y eventualmente bajo estímulo, son no dosables y la clínica es negativa al igual que la ecografía de partes blandas de cuello.

Los pacientes de riesgo alto e intermedio de inicio pueden considerarse, según este consenso, con bajo riesgo de recurrencia/persistencia si en el seguimiento presentan tiroglobulinas indetectables bajo inhibición y estímulo (con TSHrh o TSH endógena mayor de 30, valor convencionalmente aceptado con suspensión de hormonoterapia), RCT, TgAb, ecografía de partes blandas de cuello y clínica negativas.

Uno de los panelistas considera que este último RCT debe ser post DT y ser negativo.

¿Solicitar RCT y Tg bajo estímulo o sólo Tg bajo estímulo?

Para analizar su empleo, los RCT podrían ser divididos en:

A) diagnósticos (RCTdx):

- 1) pre-ablación
- 2) durante el seguimiento

B) post altas dosis (RCTDT):

- 1) ablativas
- 2) terapéuticas

A) 1- RCTdx preablación:

Dada la escasa sensibilidad de los RCT efectuados con dosis trazadoras (2 a 5 mCi) de I¹³¹ y al temor al "atontamiento" que éstas puedan producir, tanto los consensos americanos como europeos^{1,4,5} proponen evitarlos en pacientes de bajo riesgo con TgAb negativos, porque luego de la tiroidectomía por un cirujano entrenado, la captación en lecho es generalmente < 2%.^{5,6} En tanto, las guías del consenso de la ATA 2006 para manejo de pacientes con nódulos y CDT¹ establecen que la captación y el centellograma pueden ser útiles cuando:

a) La extensión del remanente no puede ser exactamente establecida por el parte quirúrgico y/o ecografía (máxime con las limitaciones que ésta posee en esta etapa).

b) El resultado puede alterar la decisión de tratar o no tratar.

c) La captación puede contribuir a establecer la actividad de I¹³¹ a ser administrada.

Si se hace RCTdx, el mismo debe realizarse con baja dosis de I¹³¹ (1-3 mCi).

En la experiencia de los panelistas, esta práctica efectuada con 100-500 μ Ci I¹³¹ permitió detectar grandes remanentes, indicar vaciamentos ganglionares y emplear corticoterapia previa a ciertas dosis ablativas, sin que se haya observado "atontamiento" en ninguna ocasión.

A) 2- RCTdx durante el seguimiento:

Se definen tres posturas:

1) la convencional, que es seguimiento con Tg y RTCdx

2) Hay francas evidencias de que después del primer RCT post ablación sin captación fuera del lecho, los pacientes de bajo riesgo TgAb negativos, clínicamente libres de enfermedad y con Tg TSH estimulada y eco cervical negativas, no requieren RCTdx durante el seguimiento

En los pacientes de mediano o alto riesgo, las Guías de la ATA 2006 consideran que el RCTdx a los 6-12 meses de la ablación puede ser de valor en el seguimiento de estos pacientes, pero deben ser hechos con bajas dosis de I¹³¹ o I¹²³.

Cabe remarcar que un RCTdx (-) puede positivizarse post altas DT de I¹³¹.

3) la postura de uno de los panelistas es realizar solamente rastreo post dosis "diagnóstica/terapéutica" con 30 mCi en pacientes de bajo riesgo y con 100-200 mCi en mediano y alto riesgo evitando los RCT de bajas dosis.

B) RCT DT

Debe realizarse siempre.

1) Existe unanimidad en considerar que el RCT post Dosis Ablativa es un parámetro fundamental para establecer la estadificación y riesgo de un paciente y en ciertos casos también para decidir una conducta complementaria

2) Similar utilidad poseen los RCT post DT que deben ser suministradas, en lo posible, sin RCTdx previo.

Este consenso considera:

- No realizar RCT en forma sistemática pre dosis ablativa

- Efectuar captación en cuello pre dosis ablativa con 100 a 500 uCi de I¹³¹ en los casos en que la extensión del remanente no puede ser exactamente establecida, el resultado determine la decisión de tratar, la captación pueda contribuir a establecer la actividad de I¹³¹ a ser administrada y opcionalmente en el resto de los casos.

En pacientes de bajo riesgo TgAb (-) en los que no se demostró captación fuera del lecho en RCT post ablación y que a los 6-12 meses del tratamiento inicial presentan:

- ausencia de enfermedad clínicamente detectable.
- ecografía cervical normal.
- Tg con TSH estimulada indetectable.

Se puede prescindir del RCT con dosis trazadoras durante el seguimiento. El mismo debe hacerse con determinaciones de Tg con TSH estimulada por un período que puede no superar los 2 años, siempre y cuando los anticuerpos sean negativos y no haya evidencia de enfermedad. Las ecografías anuales y la tiroglobulina bajo inhibición semestral-anual serán realizados de por vida. Luego de los primeros cinco años de seguimiento, la frecuencia puede espaciarse.

Uno de los panelistas realiza un RCT con 30 mCi de I¹³¹ a los 6 meses post ablación y si es negativo junto con tiroglobulina bajo estímulo no dosable y anticuerpos negativos, continúa el seguimiento con tiroglobulina bajo inhibición y palpación de cuello.

El RCTdx durante el seguimiento puede ser de cierta utilidad en pacientes:

- Con Tg negativa y con anticuerpos positivos.
- Con grandes restos post- Cx que dificultan la interpretación del 1° RCT.
- Con riesgo intermedio o alto.

Se deberá evaluar el riesgo/beneficio del eventual atontamiento y según el nivel de Tg y el tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial, las posibles ventajas de recurrir a un RCT DT. Por ejemplo, con la aparición de Tg detectables bajo inhibición de TSH y estudios por imágenes negativos, se plantea efectuar dosis terapéutica con 100-200 mCi de I¹³¹ y Rastreo post dosis.

¿Qué consideramos Tg elevada con y sin estímulo? ¿Esto depende del tiempo de cirugía?

Las guías de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea para pacientes TgAb negativos establece que no existe “rango normal” de Tg sérica para un paciente tiroidectomizado.⁷ Los pacientes completamente atireóticos no deben presentar Tg detectable en suero, incluso si la TSH está elevada.

Cuando hay tejido tiroideo diferenciado se produce un aumento > 5 veces en la Tg sérica con respecto a los valores bajo supresión con L-T₄, luego del estímulo con TSH (endógena o TSHrh). Estudios comparativos muestran que las respuestas de la Tg estimulada con TSHrh son aproximadamente la mitad que las observadas con TSH endógena siguiendo a la suspensión de la hormona tiroidea.⁷

Por “detectable” debe entenderse: superior a la sensibilidad funcional del método.

Dado que existe unanimidad en considerar que se debe trabajar con modernos ensayos inmunométricos con una sensibilidad funcional < 1 ng/ml, la mayoría de los investigadores trabaja con este límite de corte para considerar a una Tg “detectable”.

A los fines comparativos siempre se deberá tener en cuenta con que nivel de TSH y mantenido durante cuanto tiempo fueron obtenidas las muestras en las que se medirá Tg.

O sea que a los fines de seguimiento sólo podrán ser comparadas entre sí las Tg obtenidas con TSH suprimida o elevada.

Con estas pautas podemos considerar niveles de corte de Tg dependiendo del tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial, porque los mismos pueden diferir en relación con esta variable. En pacientes con completa resección tumoral, ausencia de captación fuera del lecho en el RCT post dosis ablativa y ecografía cervical normal, una Tg efectuada aproximadamente a los 3 meses del tratamiento inicial, que resulte indetectable, es una fuerte evidencia de “paciente libre de enfermedad” y supone en general un excelente pronóstico. Esta situación representa más del 80% de la población con CDT. En cambio, valores elevados de Tg a los 3 meses tienen escasa especificidad como marcador tumoral, ya que pueden estar relacionados con enfermedad persistente o con residuos post Cx que sufrirán una lenta destrucción, sin otro tratamiento, en los 2/3 de los pacientes.⁸ El 38% de los pacientes referidos por Baudin y col.⁹ eva-

luados a los 6-12 meses del tratamiento inicial tuvieron Tg estimulada > 1 ng/ml y presentaron curvas descendentes de Tg. Una curva creciente, en cambio, tuvo un VPP de persistencia de la enfermedad del 83%.

En lo que respecta a Tg-TSH estimulada, ya sea mediante suspensión de hormona tiroidea o TSHrh es necesaria su investigación, porque la Tg-TSH suprimida tiene una tasa de falsos negativos del 20% en pacientes con adenopatías y del 5% en pacientes con metástasis a distancia con radiología normal.

Para la mayoría de los autores europeos el nivel de corte de Tg-TSH estimulada en la evaluación a los 6-12 meses del tratamiento inicial es de 1 ng/ml mientras que en el consenso americano del 2003 se adoptó un nivel de corte de 2 ng/ml porque consideraron que con este valor fueron capaces de identificar más del 90% de las metástasis ocurridas entre los 1028 pacientes reunidos en 8 trabajos.⁵

Este consenso considera conveniente, en pacientes de bajo riesgo:

- No evaluar Tg-TSH estimulada antes del año o,

de hacerlo, ser cauto en su interpretación dado su pobre valor pronóstico predictivo positivo

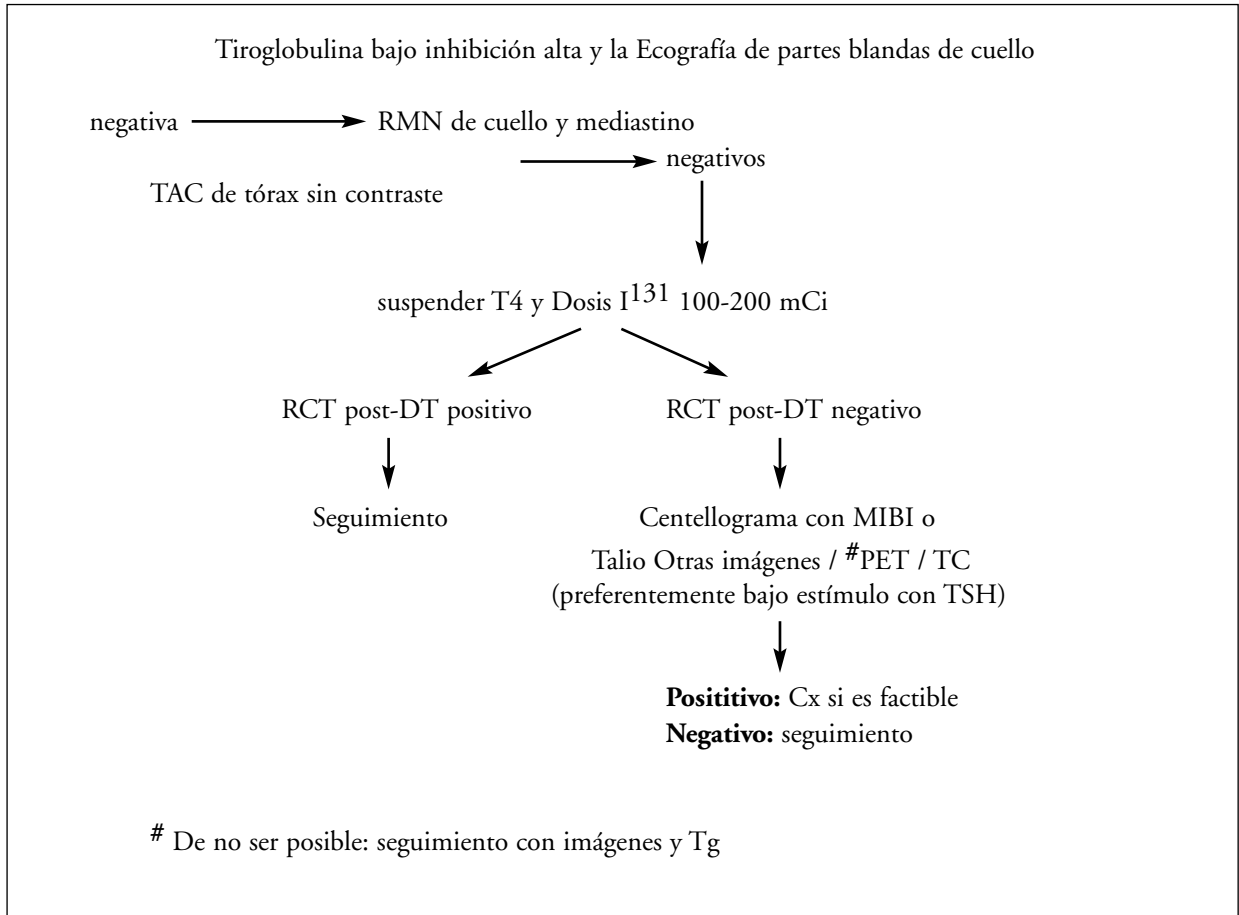
- No suministrar nuevas DT hasta no descartar un descenso espontáneo de Tg.

Respecto a la Tg-TSH inhibida, independiente de alto y bajo riesgo, este consenso considera, dada su alta especificidad como marcador de persistencia o recurrencia de enfermedad, que toda tiroglobulina detectable después del año de seguimiento debe considerarse elevada y amerita mayor evaluación.

Nuestro consenso considera como nivel de corte una tiroglobulina indetectable bajo inhibición y < 2 ng/ml bajo estímulo, con anticuerpos antitiroglobulina negativos.

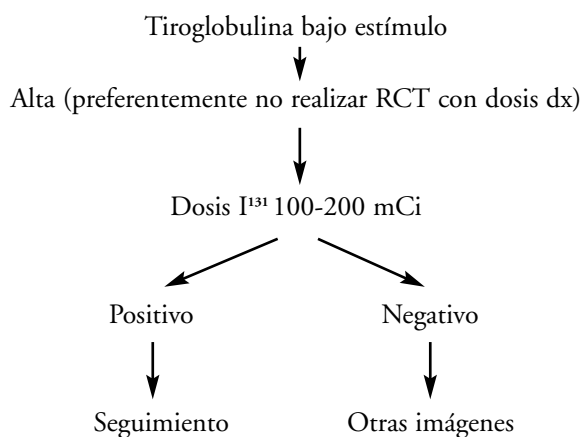
Conducta: a- si Tg es alta bajo inhibición; b- si Tg bajo estímulo es elevada y el RCT negativo.

a- Este consenso considera que durante el seguimiento, si la tiroglobulina bajo inhibición es alta, conforme al resultado de la ecografía de partes blandas de cuello ¹⁰ se definirá si se efectúa cirugía ¹¹ o si hay que continuar el estudio de localización:



Este consenso considera que si:

b- Tiroglobulina bajo inhibición es no dosable en el primer control post ablación y la Ecografía es negativa y el paciente está en etapa de seguimiento bajo estímulo, este valor definirá la conducta a seguir:



En cualquiera de estas situaciones (a ó b) si la ecografía es positiva, realizar PAAF y de confirmarse MTS evaluar factibilidad quirúrgica.

Este consenso considera que, para validar sus recomendaciones, es necesario que los dosajes de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina sean realizados con metodología ultrasensible y que la ultrasonografía sea de alta resolución.

REFERENCIAS

- Cooper D, Doherty G, Haugen B, y col. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid 16: 109-41, 2006.
- Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S. *Is patients' age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system?* Thyroid 15: 439-48, 2005.
- Novelli J, Sánchez A. Seguimiento en el cáncer de tiroides. UNR Editora; Rosario, 2005. 350 pp.
- Schlumberger M, Berg G, Cohen O, y col. *Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective*. Eur J Endocrinol 150: 105-12, 2004.
- Mazzaferri E, Robbins R, Spencer C, y col. *A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab 88: 1433-41, 2003.
- Wartofsky L, and the rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. *Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin*. Thyroid 12: 583-90, 2002.
- Bergoglio L, Mestman J. *Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea*. The National Academy of Clinical Biochemistry. Presentación de la edición en español: Rev Arg Endocrinol Metab 42: 130 y ss, 2005.
- Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga W, y col. *Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice*. Eur J Endocrinol 151: 539-48, 2004.
- Baudin E, Do Cao C, Cailleux A, Leboulleux S, Travagli J, Schlumberger M. *Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients*. J Clin Endocrinol Metab 88: 1107-11, 2003.
- Stulakjm J, Grant C, Farley D, y col. *Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer*. Arch Surg 141: 489- 96, 2006.
- Watkinson J, Franklyn J, Olliff J. *Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer*. Thyroid 16: 187-94, 2006.

MESA 3: CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Marcos Abalovich, Alicia Lowenstein, Gustavo Ortiz
y Eduardo Pusiol (en representación del Panel de Expertos).

Introducción

Los integrantes de esta Mesa han utilizado las recomendaciones de la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), reflejando la fuerza de la recomendación y la magnitud del beneficio neto (beneficio menos riesgo) según la medicina basada en la evidencia:¹

A: *Se recomienda claramente*: La recomendación se basa en buena evidencia que la medida mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los beneficios superan ampliamente a los riesgos.

B: *Se recomienda*: Se ha encontrado evidencia moderada que la medida mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los beneficios superan a los riesgos.

C: *Se recomienda*: La recomendación está basada en la opinión del experto.

D: *Se recomienda en contra*: La recomendación está basada en la opinión del experto.

E: *Se recomienda en contra*: Se ha encontrado evidencia moderada que la medida es ineficaz o que los riesgos superan a los beneficios.

F: *Se recomienda claramente en contra*: La recomendación está basada en buena evidencia que la medida no mejora de manera importante los resultados en salud y concluye que los riesgos superan ampliamente a los beneficios.

I: *No se recomienda ni a favor ni en contra*: Se concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra de la intervención. No existe evidencia que la intervención es ineficaz, o de calidad insuficiente, o conflictiva y que el balance entre los riesgos y los beneficios no se puede determinar.

En nódulo tiroideo sin antecedentes familiares:
a) ¿cuándo solicitar inmunomarcación con calcitonina en la PAAF?, b) ¿cuándo dosar calcitonina sérica?
Evidencia

La punción con aguja fina (PAF) ha mostrado ser en general poco sensible para el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides (CMT). Estudios de *screening* en nódulos, revelaron que la PAF fue efectiva sólo entre el 15,3% y el 45,5% de los pacientes que resultaron

tener CMT (2-6). Sin embargo, más recientemente Bugalho y colab (7) y Thien-Chun (8) analizaron retrospectivamente individuos operados por CMT, y demostraron diagnóstico por PAF en el 74,5% y 82,4% de los mismos respectivamente. Frente a este panorama, surge la pregunta si la inmunomarcación para CT puede ser útil y en qué circunstancias para mejorar la efectividad de la PAF.

Debería indicarse inmunomarcación para CT para confirmar el diagnóstico de CMT, en citología dudosa para CMT o positiva para carcinoma sin especificación de estirpe o indiferenciado. También en casos de proliferación folicular con recomendación quirúrgica y elementos de sospecha de CMT. Puede realizarse en extendidos, como también en material de coágulos, este último se incluye en parafina, mejorando la calidad del material.

Si bien la inmunohistoquímica para CT es altamente sensible y específica, existe un 23% de CMT en donde la misma es débil o *borderline* y definir el diagnóstico puede ser dificultoso. El CMT de estas características puede estar asociado a desdiferenciación y peor pronóstico.

Recomendación

La inmunomarcación para CT en la PAF no debe realizarse rutinariamente. Dado el bajo porcentaje de sensibilidad de la PAF en el diagnóstico de CMT, podría ser útil para confirmar el diagnóstico y en casos de sospecha de CMT por una punción dudosa, y cuando las determinaciones en sangre de CT basal o estimulada no puedan realizarse o fueron datos indeterminados. (Recomendación C)

Evidencia

Utilizada como *screening* en pacientes con patología nodular con la intención de lograr un diagnóstico precoz de CMT, la CT se halló elevada, por encima de 10 pg/mL, 14 pg/mL ó 20 pg/mL de acuerdo al corte utilizado por los diversos autores, en el 0,4-3,9% de los 1.385-10.864 pacientes con nódulos tiroideos evaluados.²⁻⁶

En los pacientes con calcitonina elevada pero < 100 pg/mL los autores realizan habitualmente un test de estímulo (pentagastrina fue el más usualmente empleado) para confirmar hiperrespuesta (la respuesta normal no debería superar los 30 ng/mL; un valor > 100 pg/mL sugiere fuertemente CMT, pero picos entre 30 y 100 pg/mL no permiten descartarlo).^{3,6}

El *screening* de CT permitió el diagnóstico de CMT, confirmado histológicamente, en 0,3-1,4% de los casos.

Cuando se comparó el valor de la medición rutinaria de CT *vs.* la PAF, el diagnóstico de CMT se confirmó en 41-100%^{2,3,6} de los pacientes con CT elevada basal o estimulada *vs.* 15,3-45,5% de los diagnosticados por PAF.^{2,4,6}

La medición de CT basal y estimulada tiene más alta sensibilidad que la PAF para el diagnóstico del CMT.

Cuando Elisei y col.⁶ compararon los pacientes diagnosticados por *screening* de CT (grupo 1) *vs.* los que se diagnosticaron por cirugía o PAF (grupo 2), observaron en el grupo 1: a) el estadio de la enfermedad era significativamente menos avanzado (Estadio I 18% *vs.* 0% en el grupo 2; Estadio IV 2,3% *vs.* 15,5% en el Grupo 2; $p=0,0004$), b) El 18% de los pacientes en los que se halló CMT, tenían nódulos < 1 cm descubiertos por ecografía *vs.* 0% en el grupo 2, c) CT indetectable a 2-3 meses de la cirugía en el 66% de los pacientes *vs.* el grupo 2 en el que la CT era detectable en todos excepto en uno ($p<0,0001$) d) La mortalidad fue menor (4,5%) en el grupo 1 *vs.* el grupo 2 donde existían 69,6% de fallecidos.

Vierhapper y col.⁴ coinciden en el frecuente hallazgo de estadios tempranos en pacientes diagnosticados por *screening* (T1 ó T2 en 11 de 13 pacientes) y en el 26,3% eran nódulos ecográficos < 1 cm. Luego de la cirugía, 24/32 (75%) tenían CT estimulada < 10 pg/ml, 14 de ellos con CT < 1 pg/ml. Nicoli y col.³ también observaron que 8/14 pacientes con CMT diagnosticados por *screening* de CT tenían microcarcinomas.

Inconvenientes de la medición rutinaria de CT en pacientes con nódulos:

Falsos positivos: Algunos autores no los encuentran^{2,6} y los que los describen lo hallan en 41,7-81,5%.³ Pero 33-40% de esos falsos positivos correspondía a otros carcinomas^{3,5} y un porcentaje significativo a hiperplasia de células C, cuyo significado como potencial fuente de CMT no está totalmente aclarado, con lo cual podríamos señalar que sólo un 20% aproximada-

mente podría tener cirugías no justificadas (enfermedad tiroidea autoinmune, adenoma folicular, tumores neuroendócrinos, insuficiencia renal, etc.).³ La realización de tests de estímulo permitiría disminuir el porcentaje de falsos positivos

Costo-beneficio: El valor de la medición de CT sérica en EUA y Europa oscila entre 35 y 100 dólares dependiendo del país que se trate. Si consideramos la incidencia hallada por Elisei y col.⁶ de 1 CMT cada 250 nódulos, el gasto estimado al valor en Italia de 50 dólares por ensayo, sería de 12.500 dólares para diagnosticar un CMT. En Argentina, donde el valor de CT es de aproximadamente \$30 (10 dólares), el costo total para diagnosticar un paciente con CMT se estima en \$7.500 (2.500 dólares).

Pero ¿qué gasto implicaría el mismo paciente al cual se le diagnostica el CMT en estadios más avanzados, se le realizan varias cirugías, estudios de laboratorio e imágenes de por vida por lo menos anualmente?

Recomendación:

Si pudiéramos prescindir de los costos de la medición de CT, probablemente elevados para nuestro medio, el *screening* de CT en patología nodular tiroidea podría ser una herramienta útil para el diagnóstico precoz del CMT esporádico, permitiendo su reconocimiento en estadios tempranos aún en etapa de microcarcinoma, su tratamiento quirúrgico adecuado y un cambio en el pronóstico de la enfermedad aumentando el porcentaje de curación clínica y bioquímica. Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizan tests dinámicos para aumentar la especificidad de la CT basal y algunos de ellos como el de pentagastrina no se hallan disponibles; asimismo, el tema costo-beneficio no está resuelto.

Este panel no puede recomendar a favor o en contra de la medición rutinaria de CT en patología nodular tiroidea (Recomendación I). Sin embargo, resulta útil realizar el dosaje de CT en casos de citología dudosa para CMT o positiva para carcinoma sin especificación de estirpe o indiferenciado, en casos de proliferación folicular con recomendación quirúrgica y elementos sospechosos de CMT y cuando exista citología positiva para CMT, con el fin de confirmar el diagnóstico que brinda la PAF. (Recomendación B)

En el seguimiento: a) ¿cuál es el valor de calcitonina basal indicativo de MTS en el primer año poscirugía y posterior a éste? b) Importancia del dosaje de CEA. c) Indicaciones del test de pentagastrina y/o gluconato de calcio.

Evidencia

a) Sobre 226 pacientes con CMT a los que se evaluó CT basal dentro de los 6 meses previos a su tiroidectomía total (con linfadenectomía del compartimiento central y bilateral en la mayoría de los casos) se observó que los niveles de CT prequirúrgicos correlacionaban significativamente con el tamaño del tumor (<de 100 pg/ml con media de 3 mm *vs.* > de 100 pg/ml con media de 20 mm) y con el hallazgo de metástasis a distancia (< 1000 pg/ml: 3,3% de MTS *vs.* > 1.000 pg/ml: 1,5%). Niveles de CT prequirúrgicos < 50 pg/ml son predictivos de normalización postoperatoria (97,8% de los casos). Niveles > 50 pg/ml no impiden la posibilidad de normalización post quirúrgica pues el 41,7% pudo normalizarlos. Cuando son > 4.000 pg/ml ningún paciente normaliza la CT post Cx.⁹

Niveles de CT basal levemente elevados de 10 a 40 pg/ml pueden asociarse con metástasis ganglionares, mientras que niveles de 150 a 400 pg/ml serían indicadores de metástasis a distancia.¹⁰

Respecto de la CT basal postquirúrgica ella no debería pedirse antes de las 6 semanas (idealmente a los 2 ó 3 meses) por su lenta depuración. Un valor basal mayor de 10 pg/ml en ese lapso indica persistencia de enfermedad.

Existen pacientes (3,3%) con adecuada cirugía tiroidea y ganglionar en quienes la CT evidenciaba criterio de curación post quirúrgico y sin embargo mostraron elevación más allá de los 6 meses (media 3,2±2,2 años) indicando recurrencia de la enfermedad.¹¹

Algunos autores le dan importancia al tiempo de duplicación de la CT postquirúrgica como pronóstico de sobrevida. Cuando es < 6 meses la sobrevida es del 25% a los 5 años y 8% a los 10 años; cuando es de 6 meses a 2 años la sobrevida es 92% a los 5 años y 37% a los 10 años, y si es > 2 años el tiempo de duplicación, el 100% estaba vivo a los 25 años.¹²

b) El antígeno CEA es un marcador pronóstico para el seguimiento del CMT. Altas concentraciones de CEA o que se incrementen rápidamente con el tiempo, indican desdiferenciación de la enfermedad.^{12,13}

c) El test de pentagastrina (PG) fue el más frecuentemente utilizado, pero en muchos países, como Argentina, ya no es accesible por haberse discontinuado la producción de PG a nivel internacional. El test de gluconato de calcio, aunque accesible, es menos sensible, y es el que se utiliza actualmente para el diagnóstico y seguimiento de CMT.

Su uso en el seguimiento es útil cuando la CT es < 10 pg/ml a fin de confirmar que los valores no pican

luego del estímulo. Pacientes con CT estimulada < 10 pg/ml pueden considerarse portadores de “cura bioquímica” y son los que tienen mayor probabilidad de estar libres de enfermedad. Sin embargo 3,3-5% de dichos pacientes pueden recidivar a mediano plazo.^{9,14}

Recomendación

Previo a cirugía un valor de CT basal < 50 pg/ml es predictivo de normalización luego de una adecuada cirugía (tiroidectomía total con linfadenectomías central y bilateral) en el 98% de los casos. Un nivel > 150 pg/ml podría ser indicativo de metástasis a distancia. (Recomendación B)

Luego de la cirugía, la CT basal y el CEA deben ser medidos, preferentemente: a los 2 ó 3 meses, cada 6 meses los primeros 2 años y luego anualmente.

Si la CT es > 10 pg/ml se considerará persistencia o recurrencia de la enfermedad; si además el CEA es elevado o en crecimiento ello indica mal pronóstico. Si la CT es < 10 pg/ml, debe ineludiblemente realizarse una prueba de estímulo de CT con pentagastrina o gluconato de Ca para confirmar la “cura bioquímica”. (Recomendación B)

Estudios por imágenes: a) cuando calcitonina está elevada (basal o estimulada). ¿En qué orden? B) Si calcitonina está normal (basal y estimulada), ¿realiza algún estudio por imagen?

Evidencia

a) La hipercalcitoninemia postquirúrgica indica actividad tumoral. Su causa más frecuente es la cirugía incompleta con la habitual persistencia de adenopatías no resecaadas en cuello y/o mediastino. Otra posibilidad es la recidiva tumoral luego de cirugía exitosa y metástasis a distancia descriptas en el 5% de los casos. Para la investigación de la hipercalcitoninemia post quirúrgica debe recurrirse a imágenes.

Procedimientos de uso rutinario

1) Ecografía de cuello: En manos expertas y con un equipo adecuado es muy útil para detectar tanto masa persistente o recidivada como adenopatías. Los ganglios sospechosos son en general > 1,5 cm, con desplazamiento de la grasa, microcalcificaciones, degeneración quística y vascularización predominantemente periférica. En caso de formaciones sospechosas, estaría indicada la PAF ecoguiada con eventual medición de CT en lavado de la aguja o inmunomarcación.

2) Resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computada (TAC): En cuello, son menos

útiles que la ecografía. Adquieren mayor relevancia para la investigación de adenopatías mediastinales y de metástasis a distancia. La sensibilidad y especificidad se han estimado en 82% y 67% para la RMN, siendo inferior para la TAC.¹⁵ En tórax la TAC puede tener ventajas sobre la RMN en la demostración de imágenes parenquimatosas, y en abdomen ambas son utilizables.

3) Ecografía de abdomen: es un método accesible especialmente útil para investigar compromiso hepático.

4) Centellograma óseo: Se emplea habitualmente para descartar metástasis óseas.

Procedimientos radio-isotópicos de uso no rutinario:

- Octreoscan: Utiliza un análogo de somatostatina, el octreotide, unido químicamente a un radioisótopo emisor gamma, el In^{111} , y es capaz de obtener imágenes de la distribución de receptores de somatostatina en el organismo con imágenes a las 4 y 24 h, idealmente asociadas a imágenes tomográficas (SPECT).

Si bien los trabajos iniciales señalaban muy baja sensibilidad (30-50%),¹⁶ experiencias más recientes han permitido elevarla hasta un 75% con especificidad del 80%.¹⁷ Su principal limitación es el tamaño tumoral mínimo detectable de aproximadamente 1 cm. Se lo puede utilizar como herramienta terapéutica.

- DMSA Pentavalente (DMSA-V): Marcado con Tc^{99m} tiene afinidad por tumores de estirpe neuroendocrina. Se realiza el barrido a las 3 horas. Si bien algunos trabajos señalaban alta sensibilidad en MTS óseas, de tejidos blandos y en pulmón,¹⁸ otros no pudieron confirmarlo.¹⁶ Su sensibilidad promedio se ha estimado en 50-60% y su especificidad en 78%.¹⁹

- Fluor-desoxiglucosa (F^{18} -FDG) con centellografía tomográfica por emisión de positrones (PET), refleja el metabolismo celular de la glucosa. Se obtienen imágenes entre 30 y 60 minutos de la inyección del radionucleido.

Su sensibilidad se calcula en 78% y su especificidad es de 79%,¹⁵ aunque trabajos más recientes refieren porcentajes aún más altos.²⁰

Nuevos trazadores como el F^{18} -DOPA podría aumentar su sensibilidad y especificidad especialmente para detectar formaciones ocultas.

- I^{131} -MIBG: Ha mostrado baja sensibilidad de detección.²¹ Su utilidad terapéutica es también pobre.

- Anticuerpos anti-CEA: Marcados con Tc^{99} , In^{111} o I^{131} , podrían identificar sitios de actividad tumoral. En un estudio sobre 26 pacientes (10 con enfermedad conocida y 14 con enfermedad oculta), todos con CEA elevado en plasma, el barrido con anti CEA mostró sensi-

bilidad de detección similar al Octreoscan en enfermedad oculta, pero fue mayor (86%) en los casos de enfermedad conocida especialmente cuando ella era rápidamente progresiva o agresiva con mayor desdiferenciación.²²

Procedimientos No-Radioisotópicos no rutinarios:²³

- Laparoscopia hepática

- Cateterismo venoso selectivo con medición de CT.

Recomendación

a) Si pudiéramos disponer para el seguimiento del CMT de un radionucleido tan accesible, sensible y específico como lo es el I^{131} para el carcinoma diferenciado, un barrido corporal total mediante técnicas radioisotópicas sería de elección por permitir identificar sitios de acumulación anormal del nucleído y poder realizar luego sobre esas áreas otros estudios de imágenes como ecografías, TAC o RMN tendientes a determinar la jerarquía anatómica de los sitios captantes. Lamentablemente, al no tener un marcador tan sensible como el I^{131} y los costos ser elevados, creemos que la secuencia de estudios a realizar según su accesibilidad sería:

1) Descartar enfermedad residual o recidiva en cuello y mediastino mediante Ecografía de cuello, a través de un profesional experto y con un equipo de alta resolución, y mediante RMN de cuello y mediastino.

2) Si la localización cérvico-mediastinal se ha descartado y la cirugía inicial es considerada adecuada, deberá comenzarse la búsqueda de MTS a distancia mediante TAC helicoidal de tórax, ecografía, RMN o TAC de abdomen y centellograma óseo.

3) Si ello resulta negativo, deberá recurrirse a los estudios radioisotópicos. Creemos, de acuerdo a la evidencia existente, que el PET - $F^{18}DG$ y el octeótido, en ese orden, serían los que nos podrían ofrecer mejores resultados. EL DMSA-V, si bien es más accesible, parece tener menor sensibilidad que los anteriores aunque los resultados son variables. El MIBG- I^{131} tiene poca sensibilidad pero podría utilizarse en caso de no disponerse de los anteriores. Para tumores poco diferenciados, la posibilidad de la utilización de anticuerpos anti CEA es a tener en cuenta como perspectiva futura. (Recomendación C)

b) En caso de pacientes con CT basal y estimulada negativa: si el CEA es también negativo, no consideramos necesario la realización de imágenes, sólo el seguimiento bioquímico. Podría considerarse eventualmente la realización de una ecografía de cuello. (Recomendación C)

Estudios genéticos, a) Si se descartaron en línea germinal las mutaciones más frecuentes, ¿se considera esporádico?, ¿o requiere estudio genético del tumor para determinar mutación y luego descarte de la misma en línea germinal? b) En un paciente con MEN ó no descartado: ¿cada cuánto solicitar control para descartar asociación con feocromocitoma y/o hiperparatiroidismo? ¿Qué estudios utilizar?

Evidencia

a) Se estima que 5-10 % de los pacientes con aparente CMT esporádico pueden tener mutaciones en la línea germinal y consecuentemente CMT familiar. Ello puede deberse a mutaciones *de novo*, o de baja penetrancia o antecedentes familiares poco claros. Por lo tanto, existe consenso en la necesidad de explorar en sangre periférica las mutaciones del proto-oncogen RET.²³ El estudio debe abarcar inicialmente las mutaciones más frecuentes: exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16, aunque en nuestro medio, las mutaciones 10, 11 y 16 son las usualmente investigadas. Si este estudio da negativo, la posibilidad que se trate de un CMT familiar se considera <1%.²⁴ Se ha recomendado secuenciar los exones restantes en caso de persistir la sospecha.²⁵

Si no se dispone de un laboratorio de Biología Molecular de investigación para este último estudio, y si hay sospecha de que el caso aparentemente esporádico es familiar (edad joven al diagnóstico, multifocalidad y bilateralidad, hiperplasia de células C) puede efectuarse un test de pentagastrina o calcio como *screening* familiar. La investigación de mutaciones somáticas en la pieza tumoral se ha descrito en los codones 883, 768 y 918, siendo

esta última indicadora de mal pronóstico, pero no aporta al diagnóstico.

Recomendación

a) Frente a un paciente con un aparente CMT esporádico por no tener antecedentes familiares que sugieran MEN 2, recomendamos inicialmente investigar las mutaciones más frecuentes del proto-oncogen RET (exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16) por cuanto un 5-10 % de dichos pacientes pueden tener mutaciones en la línea germinal. Descartadas dichas mutaciones, se puede afirmar que el paciente tiene CMT esporádico con un 99% de confianza. Sólo recomendamos realizar la evaluación del resto de los exones en caso de que existan fuertes elementos de sospecha de CMT familiar. (Recomendación B)

No recomendamos para uso clínico la búsqueda de mutaciones somáticas en la pieza tumoral. (Recomendación E)

Evidencia

b) El *screening* para feocromocitoma e hiperparatiroidismo debe realizarse periódicamente en casos de MEN 2 pues dichas entidades pueden presentarse en un 10-50% y 10-25% respectivamente en los pacientes con MEN 2, años después del diagnóstico de CMT.^{23, 26}

Recomendación

El *screening* para feocromocitoma e hiperparatiroidismo debe realizarse anualmente con mediciones de catecolaminas urinarias, calcio iónico y/o PTH respectivamente a los portadores de las mutaciones correspondientes. (Recomendación C)

REFERENCIAS

1. Surks M, Ortiz E, Daniels GH, y col. *Subclinical thyroid disease: scientific review guidelines for diagnosis and management*. JAMA 291: 228-38, 2004.
2. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, y col. *Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab 78: 826-9, 1994.
3. Nicolli P, Wion-Barbot N, Caron P, y col. *Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients*. J Clin Endocrinol Metab 82: 328-41, 1997.
4. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, y col. *Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders*. Thyroid 15: 1267-72, 2005.
5. Hahm J, Lee MS, Min YK, y col. *Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases*. Thyroid 11: 73-80, 2001.
6. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, y col. *Impact of routine measurement of serum calcitonin on the*

- diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 163-8, 2004.
7. Bugalho M, Santos J, Sobrinho L. *Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement.* *J Surg Oncol* 91: 56-60, 2005.
 8. Chang T-C, Wu S-L, Hsiao Y-L. *Medullary thyroid carcinoma. Pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationships of cytomorphology to RET proto-oncogen mutations.* *Acta Cytol* 49: 477-82, 2005.
 9. Cohen R, Campos JM, Salaun C, y col. *Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC).* *J Clin Endocrinol Metab* 85: 919-21, 2002.
 10. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. *Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level.* *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2029-34, 2005.
 11. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, y col. *Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma.* *Clin Endocrinol* 55: 403-9, 2001.
 12. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF, GTE Study Group. *Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma.* *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6077-84, 2005.
 13. Mendelsohn G, Wells S, Baylin SB. *Relationship of carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma.* *Cancer* 54: 657-62, 1984.
 14. Kebebew E, Ituarte A, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. *Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors and comparison of staging systems.* *Cancer* 88: 1139-48, 2000.
 15. Diehl M, Risse J, Brandt-Mainz K, y col. *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid carcinoma : results of a multicentre study.* *Eur J Nucl Med* 28: 1671-6, 2001.
 16. Berna L, Cabezas R. *¹¹¹In-octreotide and ^{99m}Tc (V) dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma.* *J Endocrinol* 144: 339-45, 1995.
 17. Arslan N, Ilgan S, Yuksel D, y col. *Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery.* *Clin Nucl Med* 26: 683-8, 2001.
 18. Ugur O, Kostakglu L, Guler N, y col. *Comparison of ^{99m}Tc (V) DMSA, ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid.* *Eur J Nucl Med* 23: 1376-1, 1996.
 19. Adams S, Baum R, Hertel A, y col. *Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings.* *Eur J Nucl Med* 25: 1277-83, 1998.
 20. DeGroot LJ, Links T, y col. *Impact of 18-FDG positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer.* *Ann Surg Oncol* 11: 786-94, 2004.
 21. Hoefnagel C, Delprat C, Valdes Olmos RA. *Role of ¹³¹I metaiodobenzilguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma.* *J Nuclear Biol Med* 35: 334-6, 1991.
 22. Behr T, Gratz S, Markus PM, y col. *Anti-carcinoembryonic antigen antibodies vs somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. Are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors?* *Cancer* 80: 2436-57, 1997.
 23. Sherman S, Angelos P, Ball D, y col. *Thyroid carcinoma.* *J Natl Compr Canc Network* 3: 404-57, 2005.
 24. Wohllk N, Cote G, Bugalho MM, y col. *Relevance of RET proto-oncogen mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma.* *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3740-5, 1996.
 25. Lebolleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. *Medullary thyroid carcinoma.* *Clin Endocrinol* 61: 299-310, 2004.
 26. Brandi ML, Gagel R, Angeli A, y col. *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2.* *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5658-71, 2001. Comentario en: *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2994, 2002.