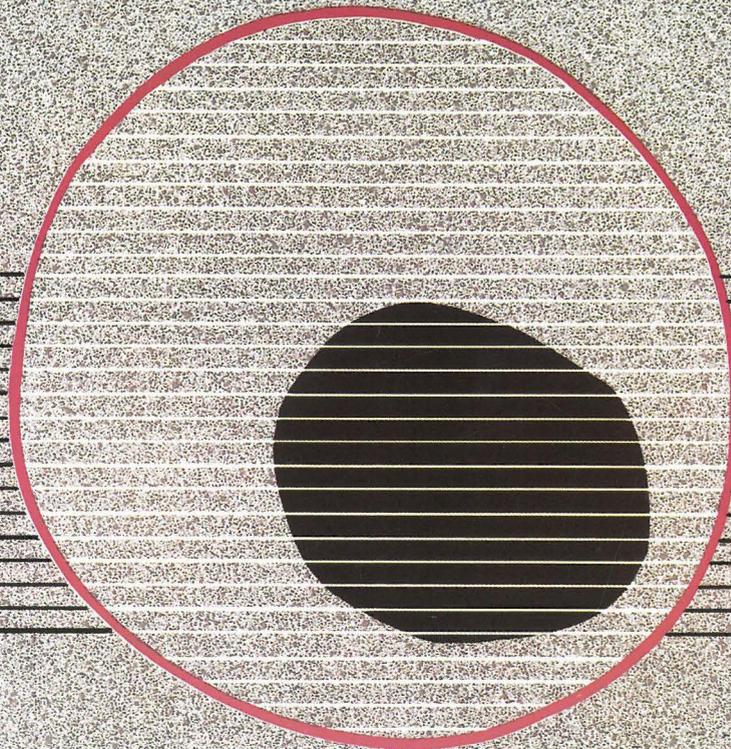


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE TIROIDES

VOL. 19, NUM. 4, 2005



ARÁN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 19

NÚM. 4

Historia natural del cáncer de tiroides E. Fonseca Sánchez, A. Ocaña Fernández, J. J. Cruz Hernández	163
Procedimientos diagnósticos de Medicina Nuclear en el carcinoma medular de tiroides J. L. Carreras Delgado, L. Lapeña Gutiérrez, B. Rodríguez Alfonso, A. Ortega Candil, M. N. Cabrera Martín	171
Diagnóstico del cáncer de tiroides R. Boente, M. P. de Miguel, M. A. Rubio	179
Tratamiento quimioterápico en el cáncer de tiroides T. Sampedro, J. A. García Sáenz, J. Sastre	190
Tratamiento del cáncer anaplásico de tiroides J. Tennvall, G. Lundell, G. Wallin	198
Cirugía del cáncer de tiroides D. Rodríguez-Peña, C. Castro Savoie, S. Villar Riu, M. Durán Poveda	204

Historia natural del cáncer de tiroides

E. FONSECA SÁNCHEZ, A. OCAÑA FERNÁNDEZ, J. J. CRUZ HERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario. Salamanca

RESUMEN

Las enfermedades malignas del tiroides son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan a todas las edades. Su etiopatogenia, aspectos clínicos, evolución y tratamiento son diferentes dependiendo fundamentalmente del tipo histológico, grado de diferenciación celular y extensión de la enfermedad. Representan más del 90% de todos los tumores de las glándulas endocrinas. Factores como la carencia de yodo, radiaciones y alteraciones moleculares se implican en la aparición de estos tumores. Aunque con algunas diferencias según su histología, su evolución es lenta y la progresión de la enfermedad se produce a nivel local con diseminación ganglionar cervical y tardíamente a distancia afectando fundamentalmente a pulmón y hueso. La edad, TNM y grado de diferenciación son considerados, entre otros, como factores pronósticos de supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de tiroides. Epidemiología. Molecular. Factores pronósticos.

ABSTRACT

The harmful illnesses of the thyroid are a heterogeneous group of illnesses that affect to all the ages. Their etiology, clinical aspects, evolution and treatment they are different depending fundamentally of the histology type, degree of cell differentiation and extension of the illness. They represent more than the 90% of all the tumors of the endocrine glands. Factors as the lack of iodine, radiation and molecular alterations are implied in the apparition of these tumors. Although with some differences according to its histology, their evolution is slow and the progression of the illness is produced at the local level with metastases to cervical lymph nodes and late to distance affecting fundamentally to lung and bone. The age, TNM and degree of differentiation they are you considered, among others, like prognostic factors.

KEY WORDS: *Thyroid carcinoma. Epidemiology. Molecular. Prognostic factors.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades malignas del tiroides son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan a todas las edades. Su etiopatogenia, aspectos clínicos, evolución y tratamiento son diferentes dependiendo fundamentalmente del tipo histológico, grado de diferenciación celular y extensión de la enfermedad (1).

Se estima que en EE.UU. en el 2004 han sido diagnosticados 25.520 nuevos cánceres del sistema endocrino de los que 23.600 serán cánceres de tiroides, representando así el 3% de todos los tumores. La mortalidad

del cáncer de tiroides se estima en 1.460 muertes anuales (2). En España se estima que en el 2002 aparecieron 390 nuevos casos con 75 muertes. De este modo se calcula una prevalencia de 343 casos a los 3 años y de 1.559 a los 5 años (3). Estos datos muestran que la incidencia del cáncer de tiroides se ha incrementado en la última década.

Representan más del 90% de todos los tumores de las glándulas endocrinas. Predomina en la mujer con una proporción de 3:1 (4).

Pueden aparecer a cualquier edad, pero su máxima incidencia aparece en edades comprendidas entre los 25 y 65 años (4).

HISTORIA NATURAL

FASE PRECLÍNICA

Los diferentes tipos de cáncer de tiroides varían ampliamente en su tasa de crecimiento y, además, esta no permanece estable durante su desarrollo, con lo cual es prácticamente imposible predecir cuándo se produjo la transformación maligna.

En los carcinomas diferenciados de tiroides el crecimiento es tan lento que incluso no produce clínica durante la vida del sujeto y es descubierto *post-mortem* (5).

En principio, cualquier célula tiroidea se puede transformar en maligna, sin embargo, nos ocuparemos de la transformación de las células foliculares y parafoliculares que representan más del 90% de los tumores malignos del tiroides (4).

El cáncer de tiroides se puede dividir en 4 grandes grupos:

1. Carcinoma papilar:
 - Carcinoma papilar-folicular.
2. Carcinoma folicular:
 - Carcinoma de células de Hürthle.
3. Carcinoma medular.
4. Carcinoma anaplásico:
 - Carcinoma de células pequeñas.
 - Carcinoma de células grandes.
5. Otros:
 - Linfoma.
 - Sarcoma.
 - Carcinosarcoma.

Además el cáncer de tiroides se puede clasificar por su origen en tumores de origen folicular (diferenciados: papilar, folicular, tumores de células de Hurthler; o indiferenciados o anaplásicos) y tumores de origen extrafolicular (medular o parafoliculares, linfomas, sarcomas y epidermoides).

Carcinogénesis

Los estudios realizados a principios de siglo demostraron que el cáncer de tiroides era más frecuente en las regiones endémicas de bocio (6), lo que llevó a la hipótesis de la yododeficiencia, a través de un mecanismo dependiente de la TSH. Por otra parte la presencia en el tumor de receptores de TSH apoyan esta hipótesis.

Estudios posteriores mostraron resultados discrepantes en humanos (7). Sin embargo, experimentalmente la yododeficiencia y el tratamiento con antitiroideos han demostrado poder oncogénico en animales, considerando a la TSH como un factor importante en la iniciación y posterior crecimiento de los tumores tiroideos, sobre todo diferenciados. Estos datos son particularmente sugerentes en el carcinoma folicular, ya que su máxima incidencia se da en zonas con yododeficiencia (4).

Más difícil es la explicación del papel de la TSH en el carcinoma papilar, ya que se ha visto que su máxima incidencia es en zonas ricas en yodo, con niveles permanentemente bajos de TSH (8). Se ha intentado explicar

con el posible incremento de inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides, aunque no se ha encontrado el aumento de la incidencia esperada en los pacientes con enfermedad de Graves (9).

En un estudio noruego se ha analizado la ocupación de los esposos de las mujeres portadoras de cáncer de tiroides y se ha observado un incremento del riesgo en las esposas de los pescadores, achacándose este incremento a la dieta de pescado (10). Estudios epidemiológicos (11) realizados en población sana y portadora de cáncer de tiroides encuentra que dicho tumor se relaciona de manera significativa con el consumo de retinol e inversamente con el consumo de betacarotenos, especulándose que pudiera deberse a un efecto antioxidante. También se ha determinado el efecto de la vitamina C y E, encontrándose un pequeño efecto protector en el cáncer de tiroides.

Sin duda el papel clave en la carcinogénesis tiroidea son las radiaciones, tanto las externas que han demostrado un efecto neoformativo en animales y humanos (12,13), como las secundarias a la administración de I^{131} con fines terapéuticos o diagnósticos.

Estudios realizados en niños que han sido sometidos a tratamiento radioterápico de cabeza y cuello, muestran una incidencia mayor de cáncer de tiroides (4). Influyen en su aparición de manera negativa la edad más temprana, la dosis superior a 20 Gy, sexo femenino, raza judía y localización de la irradiación. El periodo de latencia suele ser de 3 a 5 años desde la radiación, aunque no desaparece hasta pasados los 40 años de la misma. Los datos obtenidos tras la explosión nuclear de Hiroshima y Nagasaki confirman estos estudios realizados en pacientes sometidos a radiación con fines terapéuticos (4).

Un segundo tipo de irradiación sería la secundaria a la ingestión de radioisótopos que se concentran en el tiroides y que se deberían a la administración de los mismos con fines diagnósticos, terapéuticos o como consecuencia de explosiones nucleares en las que se produce radiación y que escapa a la atmósfera y produce la contaminación de alimentos en puntos en ocasiones alejados del lugar de la explosión, como el caso de Chernobyl y Nevada (14,15). En estudios realizados en estas zonas se ha observado un incremento significativo en la aparición de cáncer de tiroides en adultos y fundamentalmente en niños (16).

La realización de escáner óseo con I^{131} con fines diagnóstico supone un escaso incremento en la aparición de cáncer de tiroides, la dosis administrada equivale aproximadamente a 50 rad de radiación externa (17). Lo mismo sucede en la enfermedad de Graves en que la administración de I^{131} equivale de 6.000 a 10.000 rad de radiación externa y produce la destrucción del parénquima tiroideo (18).

El estado hormonal también se ha estudiado, analizando la ingesta de anticonceptivos, paridad, menopausia precoz y la edad en el primer embarazo apreciándose un incremento del riesgo (19,20). Sin embargo, en estudios realizados con muestras tumorales de carcinomas foliculares y anaplásicos se ha observado escasa cantidad de la subunidad alfa del receptor de estrógenos,

demostrando que los estrógenos quizá no jueguen un papel importante en la patogénesis (21).

La presencia de adenomas se ha considerado como factor de riesgo, sobre todo si se ha recibido radioterapia (4). Hoy día se pone en duda la secuencia de adenoma cáncer y se especula la posibilidad de que los adenomas que desarrollan cáncer sean ya de inicio carcinomas.

No está clara la existencia de una predisposición familiar o genética en el carcinoma bien diferenciado, sin embargo, se han descrito una predisposición en un pequeño grupo de pacientes con síndrome de Gardner, enfermedad de Cowden, melanoma y cáncer de testículo (4).

En el carcinoma medular se ha identificado un RET oncogén que asienta en el cromosoma 10. La mutación del mismo provocaría la autofosforilación del receptor tirosin-kinasa independientemente de su unión al ligando activando secundariamente toda la cascada de activación intracelular (22,23). El estudio de la mutación en el paciente y en la familia permite poder realizar un correcto seguimiento y tomar decisiones terapéuticas preventivas en aquellos miembros de la familia que presenten mutaciones (24).

Se han observado en cánceres de tiroides expresividad de oncogenes como *ras*, *C-myc* o *C-fos*, *ret/PTC* y *erb B-2* entre otros (25), aunque no es aún conocido el papel que juegan en su aparición.

El cáncer de tiroides es monoclonal en su origen, de este modo el cáncer se produciría como consecuencia de mutaciones que conferirían una ventaja proliferativa a una célula. Aunque el mecanismo de la cancerogénesis es desconocido, existen algunos datos que nos ayudan a entenderlo. Algunas investigaciones han observado que se produce una alteración en la expresión del receptor tipo II del factor de crecimiento β (TGF- β R2) en el RNA de los pacientes que presentan cáncer de tiroides y no en los que tienen patología benigna del mismo, sugiriéndose que el TGF- β R2 contribuiría a la progresión del cáncer de tiroides induciendo a las células a escapar del efecto inhibitor del factor de crecimiento TGF- β (26,27). Se ha encontrado una sobreexpresión de Thymosina- β en el carcinoma anaplásico (28) y en los niños sometidos a radioterapia que presentan cáncer de tiroides mutaciones en la p53 (29). También recientemente se ha observado un incremento en la expresión del factor de crecimiento epidérmico en el carcinoma anaplásico (30).

Desde un punto de vista angiogénico, se ha observado que la TSH produciría un aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular, que es conocido como el factor angiogénico más importante (31).

Un estudio ha mostrado cómo la vía de Akt puede jugar un papel clave en la carcinogénesis del cáncer de tiroides, aunque su posible papel como diana todavía está por definir (32).

También es importante destacar que se están realizando estudios de perfil genético usando *microarrays* con el objetivo de detectar genes implicados en el cáncer de tiroides y buscar a partir de ellos una implicación diagnóstica y clínica (33,34).

En resumen, la estimulación prolongada por TSH y la lesión glandular por la radiación son los dos factores fundamentales en la etiopatogenia del cáncer diferenciado de tiroides. Es fácil pensar que bien la radiación u otro factor vírico o químico transforme un protooncogén en oncogén, que necesite para desarrollar el tumor un ambiente hormonal determinado, que probablemente le proporcione la TSH. Posiblemente sean necesarios más de un oncogén para el desarrollo completo del cáncer. Al igual que en otros tumores se están descubriendo receptores y vías de señalización intracelular alteradas que pueden constituir futuras dianas terapéuticas.

PERIODO CLÍNICO

Aunque la historia natural es común respecto al hecho fundamental de crecimiento de un nódulo o masa en el tiroides, con posible afectación extratiroidea local, invasión linfática y, posteriormente, a distancia describiremos la fase clínica individual de cada tipo histológico.

Carcinoma papilar

Es un tumor de células foliculares, con un crecimiento lento. En niños sometidos a radiación se calcula un periodo de latencia entre 5-50 años, con una media de distintas series de 25 años (12). Es un tumor multicéntrico, con más frecuencia cuando aparece en niños, condicionado posiblemente por diseminación intraglandular ya que no está encapsulado (4,35).

Histológicamente, aunque tiene patrón folicular, no son puros. Son características la degeneración quística y los "cuerpos de *psammoma*" (4,35).

Es el más común de los carcinomas tiroideos (60-80%). Existen diferencias geográficas importantes y predomina en el sexo femenino con una proporción 3:1. La edad de aparición suele ser entre la 3ª y 4ª décadas. En las mujeres, cuando aparece después de los 50 años y en los hombres después de los 40, es más agresivo (4,35).

Clínicamente, en su forma habitual es poco agresivo, debuta como nódulo tiroideo (60-65%), como múltiples nódulos (20-25%) o como masa (15%) de crecimiento muy lento. Puede invadir localmente sin sintomatología local ni endocrinológica (36,37).

Metastatiza frecuentemente en ganglios regionales (33-45%) sin que se pierda su buen pronóstico (4). Puede no progresar y descubrirse en la autopsia o afectar a ganglios mediastínicos llegando a producir masa de gran tamaño que pueden dar síntomas por afectación de estructuras mediastínicas (35,36).

Las metástasis a distancia son infrecuentes. El 1-2% de los pacientes presenta metástasis a distancia fuera de los ganglios en el momento del diagnóstico, aunque entre el 50-90% de estos pacientes fallece por la enfermedad (38). Se disemina por vía hemática, fundamentalmente a pulmón y hueso, aunque las pulmonares pueden producirse por progresión linfática. La afectación ósea más frecuente se produce en columna vertebral;

menos frecuente en pelvis, cráneo, esternón y huesos largos. Se manifiestan por dolor e incluso paraplejía en el caso de lesión medular por compresión medular. Las metástasis pulmonares pueden ser asintomáticas inicialmente, aunque a la larga pueden dar lugar a un patrón restrictivo. Mucho más infrecuente es la afectación de hígado, cerebro o peritoneo. El fallecimiento se produce principalmente por recurrencia local y menos por metástasis pulmonares (4).

Carcinoma folicular

Es también un tumor de crecimiento muy lento, con gran intervalo de latencia, aunque algo más rápido que el papilar. Rara vez es multicéntrico, posiblemente por su habitual capsulación (35).

Representa el 20% en las series americanas y entre el 25-30% en las europeas. La proporción mujer-hombre es 3:1. La edad de aparición suele ser la 5ª década (4,12,35).

Clínicamente debuta como un nódulo tiroideo, rara vez como masa y muy infrecuentemente como nódulos múltiples. No suele dar síntomas locales (35,36,39).

Se disemina fundamentalmente por vía hemática, aunque de forma tardía. La invasión por vía linfática es rara (10%). La afectación local extratiroidea es infrecuente, aunque se han descrito trombos tumorales en grandes vasos venosos cervicales, mediastínicos y cavidades derechas provocando un cuadro clínico de síndrome de vena cava superior (39). Las metástasis a distancia desde el inicio se detectan en menos del 5%. A lo largo de su evolución se presentan en el 15% (36). Predominan las metástasis óseas, siendo su sintomatología como en el papilar. Después en frecuencia, pulmonares y rara vez cerebro y piel. El fallecimiento se produce por metástasis a distancia y mucho menos por recurrencia local (35,36).

Carcinoma de células de Hürthle

El carcinoma de células de Hürthle (oncocitos, células oxifíticas o células de Askanazy) se ha considerado clásicamente como un subtipo de carcinoma folicular. Sin embargo, además de la personalidad morfológica (no está encapsulado y suele ser multicéntrico) es más agresivo y rápido en su evolución (35,40).

Representa entre el 5-6% de los carcinoma tiroideos y es más frecuente en la mujer con una proporción 2-3:1. Incide fundamentalmente en la 5ª década y suele relacionarse con la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y bocio nodular (40).

Clínicamente, cursa como nódulo asintomático o como masa con síntomas locales en ocasiones (40,41).

Afecta a ganglios linfáticos regionales más que el carcinoma folicular. Su extensión a distancia varía en las distintas series entre el 25-30%. Suele afectar al pulmón y con menos frecuencia al hueso. El fallecimiento se produce por metástasis a distancia generalmente (35,40).

Carcinoma anaplásico

También llamado indiferenciado, desdiferenciado o sarcomatoide. Es el tumor tiroideo de más rápido crecimiento y más agresivo, tanto localmente como a distancia (35).

Representa el 5-15% de los cánceres de tiroides. La relación mujer varón es 3:1. La edad de aparición suele ser más tardía que en los otros, siendo su máxima incidencia a los 60 años, raro antes de los 50 años.

Clínicamente no es infrecuente que asienten sobre un bocio previo. Todos son eutiroideos aunque se ha descrito algún caso de hipertiroidismo (42). Puede haber historia previa de carcinoma diferenciado, sobre todo papilar, aunque se ha encontrado diferenciación medular en algunos casos (4,42). Suelen debutar como una masa tiroidea de crecimiento rápido, asociado a síntomas de invasión de estructuras vecinas, como disnea, disfagia y disfonía. Menos frecuentemente dolor, tos irritativa, otalgia y/o afectación del simpático cervical (4,8,42).

En el momento del diagnóstico 1/3 de los pacientes presenta invasión ganglionar local. También pueden invadir ganglios mediastínicos produciendo síntomas ya referidos e incluso un síndrome de vena cava superior. En este momento, entre un 15-20% presenta metástasis a distancia, fundamentalmente en pulmón, aunque se puede afectar hueso, hígado, cerebro, suprarrenales, páncreas y piel. La causa de la muerte suele ser por complicaciones locales (35,42).

Carcinoma medular

Es un tumor de crecimiento lento cuando afecta a personas jóvenes, siendo más rápido en personas de más edad. Se originan en las células parafoliculares que proceden de la cresta neural, encuadrándose dentro del sistema APUD. Este rasgo biológico le da personalidad propia, pudiendo segregar calcitonina, serotonina, prostaglandinas, histamina, somatostatina, hormona liberadora de ACTH, ACTH, otros péptidos y CEA (43).

Representa entre el 2-9% de los carcinomas de tiroides, con incidencia similar en hombres y mujeres (4,44).

Existen cuatro formas clínicas. La más común es la esporádica que representa el 70-90%. Las otras tres son hereditarias; diferenciándose dos formas asociadas a neoplasias endocrinas múltiples (MEN 2a y MEN 2b). La primera presenta carcinoma medular de tiroides en el 100% de los casos, feocromocitoma en el 50% e hiperparatiroidismo en el 20-40%. La segunda es más variable y suelen asociarse carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal, hábito marfanoide y deformidades esqueléticas; es mucho menos frecuente que el 2a. Todas se heredan con carácter autosómico dominante con alta penetrancia y variada expresividad (44-46).

La edad de aparición de la forma esporádica es después de los 40-50 años, mientras que las hereditarias afectan entre la 2ª y 3ª décadas (4,46).

Clínicamente presentan un nódulo tiroideo de crecimiento lento, asintomático. Rara vez debutan como masa tiroidea con sintomatología de afectación de estructuras vecinas. La sintomatología general es distinta dependiendo de los tipos clínicos. Como rasgo general, un 20-30% cursa con diarrea acuosa, sin sangre, con alto contenido en moco y grasa, con repercusión sobre el estado general. Está en relación con la liberación de péptidos (46).

Se disemina por vía linfática, siendo clínicamente valorables las adenopatías cervicales en el 40-60%, pudiendo invadir ganglios mediastínicos. Por vía hemática metastatiza en hígado y otras vísceras. Las causas de muerte suelen ser por recurrencia local (4,46).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos en el cáncer de tiroides son muy variados y es muy difícil su análisis. Usualmente el estadio del tumor es usado como predictor de supervivencia. La *Union Against Cancer* (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) han propuesto un sistema de estadiaje basado en el TNM (47). Sobre este sistema, el carcinoma papilar y folicular de tiroides es agrupado dependiendo de la estadificación y de la edad del paciente en el momento del diagnóstico (Tablas I y II). En la serie de Hoie (44) la mortalidad a los 5 años en 1.500 pacientes estudiados fue la siguiente: estadio I 0%, estadio II 0,6%, estadio III 5,3% y estadio IV 77%. Brierley y cols. (48) ha realizado una amplia revisión para tratar de establecer el mejor sistema de estadificación. Ha identificado diez sistemas diferentes. El estudio multivariable analizado y aplicado sobre amplias series de pacientes, ha puesto de

TABLA I
CLASIFICACIÓN TNM

<i>Tumor primario (T)</i>	
T1	Diámetro < de 2 cm limitado a tiroides
T2	Diámetro > de 2 cm y < de 4 cm limitado a tiroides
T3	Diámetro > de 4 cm limitado a tiroides
T4	Cualquier tamaño que sobrepasa la cápsula tiroidea
Todos los carcinomas anaplásicos se consideran T4	
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>	
Nx	No se pueden evaluar
N0	No afectación ganglionar
N1	Metástasis ganglionares regionales
N1a	Ganglios pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos
N1b	Ganglios cervicales unilaterales o bilaterales, o mediastínicos superiores
<i>Metástasis a distancia</i>	
Mx	No se puede evaluar
M0	No metástasis
M1	Metástasis a distancia

TABLA II

ESTADIOS

<i>Papilar o folicular</i>			
Menor de 45 años			
Estadio I	Cualquier T o N	M0	
Estadio II	Cualquier T o N	M1	
Mayor de 45 años			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, 2, 3 N1a	M0	
Estadio IVA	T4a	N0	M0
T4a	N1a	M0	
	Cualquier T	N1b	M0
Estadio IVB	T4b, cualquier N	M0	
Estadio IVC	Cualquier T o N	M1	
<i>Medular</i>			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, 2, 3 N1a	M0	
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	Cualquier T	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b, cualquier N	M0	
Estadio IVC	Cualquier T, N, M1		
<i>Anaplásico</i>			
	Estadio IV (IVA T4a, IVB T4b, IVC cualquier T y N, M1)		

manifiesto algunas variables independientes como la edad, grado de diferenciación, tamaño tumoral, presencia de metástasis o enfermedad residual. Sin embargo no es estadísticamente superior a la estadificación de la TNM, UICC o AJC. De un modo similar D'Ánzo y cols. (49) compararon distintos sistemas de estadificación como el TNM, el de la EORTC, el AGES (edad, grado, extensión y tamaño), el AMES (edad, metástasis, extensión, tamaño) y el MACIS (metástasis, edad, resección completa, invasión, tamaño) concluyendo que todos aportaban información pronóstica útil.

Actualmente, además de los factores antes descritos, también se consideran otros factores biológicos aunque todavía no está claramente establecido su papel.

CARCINOMAS DIFERENCIADOS

Tienen muy buen pronóstico, con tasas de supervivencia a los 10 años que oscilan desde el 65 al 100%. La estirpe folicular ha demostrado en todos los análisis que empeora el pronóstico, si bien el avance en los métodos diagnósticos y terapéuticos ha mejorado su supervivencia situándose próxima a la del papilar, 43-94% (4).

La edad juega un papel importante en el pronóstico de la enfermedad. Es un factor pronóstico independiente, así como en el carcinoma folicular y medular (50,51).

Sin duda, la extensión tumoral es junto con la edad el factor pronóstico clave en todos los tipos de tumor (52). Lo fundamental es que esté limitado a tiroides sin romper la cápsula, curándose en esta situación prácticamente el 100%. Tsang y cols. (51) en una revisión sobre 382 pacientes tratados en el *Princess Margaret Hospital*, la edad superior a 60 años, tamaño tumoral > 4 cm, bajo grado de diferenciación, enfermedad residual macroscópica tras la intervención quirúrgica y enfermedad metastásica, son los factores identificados como de mal pronóstico.

Jerch y cols. (53) identifican en 500 pacientes, con una supervivencia global del 92% a los 5 años, como factores de mal pronóstico la edad, invasión local y metástasis.

Cushing y cols. (54) estudiaron a 333 pacientes con carcinoma tiroideo bien diferenciado encontrando como factores pronósticos más importantes la historia familiar, la extensión de la cirugía y la extensión inicial de la enfermedad. En un estudio similar en 484 pacientes con carcinoma papilar y folicular bien diferenciado Eichorn y cols. (55) identificaron como factores de mal pronóstico las metástasis de distancia, la elevación mantenida de la tiroglobulina tras el tratamiento con I^{131} , y la edad mayor de 45 años. Además la resección linfática radical no aumentó la supervivencia.

Se ha tratado de buscar cuáles son los factores que influyen en la aparición de metástasis y consecuentemente, en la mortalidad, comparando los pacientes con carcinoma papilar que presentaron metástasis con los que no la presentaron. El análisis multivariable reveló que solamente la presencia de invasión extraganglionar fue el factor estadísticamente significativo en predecir el desarrollo de metástasis (56).

Recientemente se ha analizado mediante hibridación comparativa genómica el número de cambios en la copia de DNA, relacionándose con la edad del paciente, afectación ganglionar y metástasis a distancia (57). El contenido de DNA y la aneuploidía parece implicar un peor pronóstico (58).

La p53 también ha sido estudiada como factor pronóstico señalándose como factor pronóstico independiente (59). Se ha correlacionado la mortalidad con la positividad para el marcador Leu-M1 en el carcinoma papilar, así como la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la disminución del receptor de estrógeno con la supervivencia libre de enfermedad (2,60). La expresión de la E-cadherin se ha

mostrado como un factor pronóstico adverso de supervivencia (61). La presencia de VEGF en el tejido medido por inmunohistoquímica se ha correlacionado con un mayor riesgo de recurrencia local y metástasis a distancia (62).

CARCINOMA ANAPLÁSICO

Series amplias coinciden en señalar el fatal desenlace de los pacientes con este tumor, sea cual sea la edad, sexo, extensión, grado histológico, contenido de DNA, etc. Excepcionalmente se describen supervivencias prolongadas superiores a 10 años (13%), cuando el tumor está confinado al tiroides y se ha podido realizar una exéresis completa (48,63). La supervivencia, en los casos irreseables, no suele exceder del año y la media suele ser de 4 meses (4,42,43).

CARCINOMA MEDULAR

La extirpe medular tiene un peor pronóstico que los diferenciados. La tasa de supervivencia a los 10 años oscila entre el 48 y 80%. Al igual que sucede en los diferenciados, la edad, el sexo, la extensión y el grado de diferenciación juegan un papel importante como factores pronósticos (4,50,64-67).

No existen diferencias en cuanto al tipo clínico; si bien en los análisis univariados esta diferencia existe, desaparece en los análisis multivariados (68).

La producción de calcitonina, CEA y otros péptidos, no condiciona un peor pronóstico, pero sí contribuye a realizar un correcto control tras el tratamiento y determinar si se ha controlado la enfermedad o si aparece una recidiva que pueda ser tributaria de tratamiento (45).

CORRESPONDENCIA:

Emilio Fonseca Sánchez
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Fax: 923 291 311
e-mail: efonseca@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fonseca E, Cruz JJ. Historia natural del cáncer de tiroides. *Rev Cancer* 1991; 5 (1): 3-9.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. *Cancer Statistics, 2004*. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
3. www.Depdb.iarc.fr.
4. Fraker DL, Skarulis M, Livolsi V. Thyroid tumors. En: De Vita VT, Hellman S, Rosember SA, eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001. p. 1742-56.
5. Ottino A, Pianzola HM, Castelletto RH. Ocult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. *Cancer* 1989; 64: 547-51.
6. Williams ED. The etiology of thyroid tumors. *Clin Endocrinol Metab* 1979; 8: 193-207.
7. De Groot LJ. Thyroid neoplasia. En: De Groot LJ, Larsen PR, Reetoff S, Stanbury JB, eds. *The thyroid and its disease*. New York: John Wiley and Sons, 1984. p. 756-831.
8. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer and iodide rich area. *Cancer* 1977; 39: 215-22.

9. Mories Álvarez MT. Etiopatogenia del cáncer de tiroides. En: Corrales JJ. *Carcinoma de tiroides. Aspectos clínicos*. Ed. Junta de Castilla y León. Madrid: Consultores Editoriales, 1987. p. 47-61.
10. Frich L, Akslen LA, Glatte E. Increased risk of thyroid cancer among Norwegian woman married to fishery workers. A retrospective cohort study. *Br J Cancer* 1997; 76: 385-9.
11. D'Avanzo B, Ron E, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Ziegler R. Selected micronutrient intake and thyroid carcinoma risk. *Cancer* 1997; 79: 2186-92.
12. Mehtha MP, Goetowski PG, Kinsella TJ. Radiation induced thyroid neoplasia 1920 to 1987, a vanishing problem? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1471-5.
13. De Groot LJ. Radiation and thyroid disease. *Baillieres. Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 777-91.
14. Nikiforov Y, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. *Cancer* 1994; 74: 748-52.
15. Baverstock KF. Thyroid cancer in children in Belarus after Chernobyl. *World Health Stat Q* 1993; 46: 204-10.
16. Nikiforov YE, Hefes CS, Korzenko AV, Fagin JA, Gnepp DR. Characteristics of follicular tumors and nonneoplastic thyroid lesions in children and adolescents exposed to radiation as a results of the Chernobyl disaster. *Cancer* 1995; 76: 901-11.
17. Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren C, Cederquist ES, et al. Thyroid cancer after diagnostic dose of iodine-131: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1132-40.
18. Holm LE, Hall P, Wiklund KE, Lundell GE, Berg G, Bjelkengren C, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1072-8.
19. Levi F, Franceschi S, Gulie C, Negri E, La Vacchia C. Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland. *Oncology* 1993; 50: 309-13.
20. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 431-42.
21. Egawa C, Miyoshi Y, Iwao K, Shiba E, Noguchi S. Quantitative analysis of estrogen receptor-alpha and beta messenger RNA expression in normal and malignant thyroid tissues by real-time polymerase chain reaction. *Oncology* 2001; 61: 293-8.
22. Berndt I, Reuter M, Saller B. A New hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2a. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770-6.
23. Drost M, Hilken G, Bockmann M, Rodicker F, Mise N, Cranstom AN, et al. Role of MEN2A-derived RET in maintenance and proliferation of medullary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1231-9.
24. Lips CJM, Landsvaater RM, Höppener JW. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2a. *N Engl J Med* 1994; 331: 828-33.
25. Sugg SL, Ezzat S, Zheng L, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Oncogen profile of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1999; 125: 46-52.
26. Lazzereschi D, Ranieri A, Mincione G, Taccogna S, Nardi F, Colleta G. Human malignant thyroid tumors displayed reduced levels of transforming growth factor b receptor type II messenger RNA and protein. *Cancer Res* 1997; 57: 2071-6.
27. Kimura ET, Kopp P, Zbaeren J, Asmis LM, Ruchti C, Maciel RM, et al. Expression of transformation growth factor beta1, beta2, and beta3 in multinodular goiters and differentiated thyroid carcinomas: a comparative study. *Thyroid* 1999; 9: 119-25.
28. Califano D, Monaco C, Santelli G, Giuliano S, Veronese ML, Berlingieri MT. Tymosin b-10 gene overexpression correlated with the highly malignant neoplastic phenotype of transformed thyroid cells in vivo and in vitro. *Cancer Res* 1998; 58: 823-8.
29. Smida J, Zitzelsberger H, Kellerer AM, Lehmann L, Minkus G, Negele T. p53 mutations in childhood thyroid tumors from Belarus and in thyroid without radiation history. *Int J Cancer* 1997; 73: 802-7.
30. Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, Younes MN, Doan D, Yigitbasi OG, et al. Epidermal growth factor receptor (egfr) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the egfr inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Experimental Therapeutics, Preclinical Pharmacology. Clinical Cancer Research* 2004; 10: 8594-602.
31. Hoffmann S, Hofbauer LC, Scharrenbach V, Wunderlich A, Hassan I, Lingelbach S, et al. Thyrotropin (TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis-stimulating growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6139-45.
32. Kada F, Saji M, Ringel MD. Akt: a potential target for thyroid cancer therapy. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004; 4: 181-5.
33. Chevillard S, Ugolin N, Viel P, Ory K, Levalois C, Elliott D, et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6586-97.
34. Aldred MA, Huang Y, Liyanarachchi S, Pellegata NS, Gimm O, Jhiang S, et al. Papillary and follicular thyroid carcinomas show distinctly different microarray expression profiles and can be distinguished by a minimum of five genes. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3531-9.
35. Corrales JJ. Clínica del cáncer de tiroides. En: Corrales JJ. *Carcinoma de tiroides. Aspectos clínicos*. Ed. Junta de Castilla y León. Madrid: Consultores Editoriales, 1987. p. 65-86.
36. Torres J, Volpato R, Erik P, López E, Domínguez M, Maira J, et al. Thyroid cancer: survival in 148 casos. Folle well for 10 years o more. *Cancer* 1985; 56: 2298-304.
37. Taylor S. Clinical features of thyroid tumours. *Clin Endocrinol Metab* 1979; 8: 209-24.
38. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-22.
39. Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 1984; 54: 535-40.
40. Heppe H, Armin A, Calandra D, Lawrence AM, Paloyan E. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Surgery* 1978; 83: 1162-5.
41. Gosain AV. Hürthle cell neoplasm. *Arch Surg* 1984; 119: 515-9.
42. Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995; 17: 41-6.
43. Greenspan FS. The thyroid gland. En: Greenspan FS, Strewler G (eds). *Basic&clinical endocrinology*. Ed. Appleton & Lange, 1997. p. 192-262.
44. Hoie J, Jorgensen OG, Stenwig AE, Langmark F. Medullary thyroid cancer in Norway. A 30 year experience. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 339-43.
45. Hoermann R, Quadbeck, Mann K. Medullary thyroid carcinoma. *Oncology in Practice* 1999; 1: 8-10.
46. Rauer F, Frank-Rauer K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical feature and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 137-50.
47. Thyroid. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002. p. 77-87.
48. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997; 79: 2414-23.
49. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparasion of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004; 14: 453-8.
50. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15.698 cases from surveillance, epidemiology and end results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-73.
51. Tsag RB, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine and externa radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 375-88.
52. Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, Stefano MD, et al. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88: 217-22.
53. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2067-75.

54. Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114: 2110-5.
55. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. prognostic factors determining long term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003; 13: 949-58.
56. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 2268-72.
57. Pasiaka JL, Zedenius J, Auer G, Grimelius L, Hoog A, Lundell G, et al. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 1992; 112: 1154-9.
58. Hemmer S, Wasenius VM, Knuutila S, Franssila K, Joensuu H. DNA copy number changes in thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 1539-47.
59. Godbelle C, Asschenfeldt P, Jorgensen KE, Bastholt L, Clausen PP, Hansen O, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope* 1998; 108: 243-9.
60. Asklen LA, Varhaug JE. Oncoproteins and tumor progression in papillary thyroid carcinoma: presence of epidermal growth factor receptor, c-erb-B2 protein, estrogen receptor related protein, p21 ras protein, and proliferation indicators to tumor recurrences and patients survival. *Cancer* 1995; 76: 1643-54.
61. Wasielewski RV, Rhein A, Werner M, Scheumann GF, Dralle H, Potter E. Immunohistochemical detection of E-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997; 57: 2501-7.
62. Lennard CM, Patel A, Wilson J, et al. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2001; 129 (5): 552-8.
63. Kihara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H. Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Surg Today* 2004; 34: 394-8.
64. Bergholm U, Bergstrom R, Ekblom A. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997; 1: 132-8.
65. Fuchshuber PR, Loree TR, Hicks WL, Cheney RT, Shedd DP. Medullary carcinoma of the thyroid: prognostic factors and treatment recommendations. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 81-6.
66. Girelli ME, Nocamulli D, Pelizzo MR, De Vido D, Mian C, Piccolo M, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical feature and long-term follow-up of seventy-eight patients treated between 1969 and 1986. *Thyroid* 1998; 8: 517-23.
67. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolos B, Maes B, Bornev A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Group d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 265-73.
68. Raue F. German medullary thyroid carcinoma / multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 334-6.

Procedimientos diagnósticos de Medicina Nuclear en el carcinoma medular de tiroides

J. L. CARRERAS DELGADO, L. LAPEÑA GUTIÉRREZ, B. RODRÍGUEZ ALFONSO, A. ORTEGA CANDIL, M. N. CABRERA MARTÍN

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor poco frecuente derivado de las células C constituyendo el 5-10% de la patología tiroidea maligna. La forma más frecuente de presentación es el nódulo tiroideo, por ello el manejo inicial del paciente consiste en la evaluación del mismo.

En este capítulo pretendemos resumir las técnicas más relevantes en MN que nos aproximan al estudio (estadiaje/seguimiento) de esta patología.

Entre estas destacamos la determinación de marcadores tumorales mediante radioinmunoanálisis (CT y CEA) junto a técnicas de imagen funcional/metabólicas: ^{99m}Tc -Pertechnetate, ^{201}Tl , ^{99m}Tc -Sestamibi, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG, ^{99m}Tc -DMSA, ^{111}In -pentatrotide (permite evaluar la existencia de receptores de somatostatina y predecir la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina), y la PET. Esta última presenta valores de exactitud diagnóstica superiores al detectar metástasis no sospechadas por los MDC, no existiendo una técnica de imagen única para el diagnóstico fiable del CMT, siendo necesaria la combinación de pruebas de imagen.

PALABRAS CLAVE: Medicina Nuclear. Carcinoma medular. Tiroides. Diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor poco frecuente derivado de las células C o parafoliculares que supone el 5-10% de la patología tiroidea maligna. Las células C se pueden encontrar dentro de los folículos tiroideos, alrededor de los mismos o en el espacio que queda entre ellos, representando menos del 1% de la celularidad total de la glándula. Esta estirpe celular

ABSTRACT

Thyroid medullary carcinoma (TMC) is a rare tumor derived from C cells, constituting 5-10% of the malignant thyroid condition. The most frequent presentation form is thyroid nodule, thus the initial management of the patient consists in its evaluation.

In this chapter, we aim to summarize the most relevant techniques in Nuclear Medicine that bring us closer to the study (staging/follow-up) of this disease.

Standing out among these are the determination of tumor markers by radioimmunoanalysis (Calcitonin and CEA) together with functional/metabolic imaging techniques: ^{99m}Tc -Pertechnetate, ^{201}Tl , ^{99m}Tc -Sestamibi, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG, ^{99m}Tc -DMSA, ^{111}In -pentatrotide (it makes it possible to evaluate the existence of somatostatin receptors and predict response to treatment with somatostatin analogues) and PET. The diagnostic accuracy values of the latter are greater, as it detects metastases not suspected by the Conventional Diagnostic Methods. There is no single imaging technique for the reliable diagnosis of TMC, the combination of imaging tests being necessary.

KEY WORDS: Nuclear Medicine. Medullary carcinoma. Thyroids. Diagnosis.

produce mayoritariamente calcitonina (CT), aunque en el CMT también se ha descrito la secreción de ACTH (1-2% de los casos), "calcitonin peptides gen-related", somatostatina, sustancia P y antígeno carcinoembrionario (CEA) (1).

El 20-25% de los CMT es hereditario y se han descrito tres fenotipos dentro de las entidades clínicas hereditarias:

—MEN 2A (60%): caracterizado por el desarrollo de

CMT, feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides.

—MEN 2B (5%): en el que el CMT aparece en combinación con hábito marfanoide, feocromocitoma y neuromas mucosos.

—CMT familiar (35%): en el que sólo se hereda esta patología.

La genética de los síndromes MEN 2 ha sido ampliamente estudiada y se sabe que se deben a mutaciones del protooncogén RET del cromosoma 10 heredadas de forma autosómica dominante. Esta mutación también está presente en el 85% de los CMT familiares (2,3).

El CMT se suele presentar como un nódulo firme y consistente de crecimiento lento. La localización más frecuente es la unión del tercio superior del lóbulo tiroideo con el tercio medio, que constituye la región con mayor concentración de células C. Los casos esporádicos suelen ser tumores únicos, mientras que en los hereditarios la multifocalidad dentro de la glándula puede estar presente. Habitualmente son no dolorosos. Menos frecuentemente puede aparecer dolor, disfagia o ronquera. A veces el síntoma principal es la diarrea, especialmente cuando existe afectación metastásica (4). Las metástasis ganglionares cervicales y/o mediastínicas están presentes en el 20-30% de los tumores menores de 1 cm, en el 50% de los tumores que oscilan entre 1-4 cm y en el 90% de los mayores de 4 cm. La presencia de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico inicial constituye un factor de riesgo para la recurrencia tumoral (5). Se han descrito metástasis a distancia en hígado, pulmón y huesos y con menor frecuencia en piel y cerebro (6).

Dado que la forma más frecuente de presentación es el nódulo tiroideo, el manejo inicial del paciente consiste en la evaluación del mismo. La combinación de ecografía (ECO) cervical y la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) permite una aproximación diagnóstica rápida y efectiva. La ECO puede evidenciar en el interior de un nódulo focos ecogénicos brillantes correspondientes al calcio y las técnicas inmunohistoquímicas en el tejido aspirado permiten la detección de CT. Estos hallazgos se confirmarían con técnicas de laboratorio mediante la determinación de los niveles séricos de CT basal y tras estímulo. Los niveles de CT se correlacionan con el tamaño tumoral, la afectación metastásica y la normalización de los niveles postcirugía. Además se puede asociar la determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA). A pesar de esto, el diagnóstico es habitualmente obtenido tras la cirugía. Si la sospecha de CMT es prequirúrgica se debe realizar un estudio de extensión consistente en ECO, tomografía computerizada (TAC) o resonancia magnética (RM) cervical y TAC de cuello y abdomen. El tratamiento de primera línea para este tumor consiste en la tiroidectomía total junto con linfadenectomía ipsilateral y del compartimento central. La detección de enfermedad a distancia contraindica la cirugía en estos pacientes (7). La interpretación de las imágenes morfológicas tras la intervención quirúrgica para la detección de recurrencias y/o metástasis puede resultar difícil debido a la distorsión de la anatomía normal que se produce tras la misma. Cuando los niveles de CT se elevan y los técnicas convenciona-

les de imagen no aportan resultados concluyentes, la detección de recurrencia supone un reto diagnóstico (8,9).

MARCADORES TUMORALES

Tanto la CT como el CEA han resultado ser los marcadores tumorales más sensibles y específicos tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento del CMT (10).

CALCITONINA BASAL

Se trata de un péptido monocatenario de 32 aminoácidos que está presente en sangre en distintas formas moleculares. Técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) con anticuerpos antipéptido se emplean para detectar la forma madura de la proteína mediante una determinación en sangre tras un ayuno nocturno. Existe elevación de CT en neonatos con descenso progresivo durante el primer año de vida, en hiperplasias de células C no tumorales, en insuficiencia renal severa, durante la lactancia y en el 15% de los sujetos con tumores endocrinos del intestino delgado. La elevación de CT en el CMT se produce en estadios precoces de la enfermedad y aunque no existe una estricta correlación, los niveles son mayores cuanto mayor es el diámetro tumoral. En pacientes con patología incipiente los valores pueden ser normales, si bien presentarían una elevación patológica tras el estímulo con pentagastrina (6). En pacientes con CMT operados la medición de la CT es un indicativo de la validez quirúrgica llegando a normalizarse los niveles o a ser indetectables en las siguientes 8-12 semanas (11) si la técnica ha sido eficaz.

CALCITONINA POSTESTIMULACIÓN

El estímulo de la secreción de CT se puede realizar mediante la infusión de calcio o pentagastrina. En pacientes con CMT las cifras de CT pueden incrementarse de 5 a 10 veces con respecto a los niveles basales aunque en individuos con valores muy elevados de CT basal puede no ser tan evidente. En tumores neuroendocrinos distintos al CMT los niveles de CT no se elevan o lo hacen de manera discreta tras la estimulación. Estos test están contraindicados en embarazo, asma, coronariopatías, HTA severa y úlcera duodenal. Este test no está exento de efectos secundarios, que incluyen mareos, náuseas, alteraciones del ritmo cardíaco y tiraje subesternal (6).

DETERMINACIÓN DE CEA

Se trata de un antígeno producido por las células C neoplásicas. La determinación en suero utilizando métodos RIA es útil en el seguimiento, ya que concentraciones elevadas o incrementos del mismo indican progresión de la enfermedad.

TÉCNICAS DE IMAGEN FUNCIONALES/METABÓLICAS

Las técnicas de imagen en Medicina Nuclear convencional para el diagnóstico del CMT presentan la ventaja de no ser invasivas y de permitir un estudio del cuerpo completo en una sola exploración. La S es aceptable tanto para el diagnóstico de un CMT primario como para la evaluación de recurrencia (12); sin embargo, el agente referencia aún no ha sido determinado (13-16). Entre los radiofármacos empleados para el estudio gammagráfico de estos tumores destacan el ^{99m}Tc -pertecnato, ^{99m}Tc -(V)-ácido dimercaptosuccínico (^{99m}Tc -DMSA pentavalente), ^{201}Tl io, ^{99m}Tc -Sestamibi (MIBI), $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -Metaiodobenzilguanidina (MIBG), $^{123}\text{I}/^{111}\text{In}$ -Octreótide y los anticuerpos monoclonales.

 ^{99m}Tc -PERTECNETATO

Se trata de una técnica sencilla y disponible pero no específica que aporta información funcional de los nódulos tiroideos y que podría ser la primera aproximación, desde el punto de vista de la medicina nuclear, al CMT. Se realiza mediante la administración intravenosa de una dosis de ^{99m}Tc -pertecnato, obteniendo imágenes estáticas en proyección anterior de la región cervical del paciente 15-20 minutos después de la inyección. El ^{99m}Tc -pertecnato es internalizado por los tirocitos mediante transporte aniónico activo al presentar un volumen iónico similar al yodo, pero no es organificado por la glándula. Un nódulo hipercaptante y por tanto hiperfuncionante prácticamente excluye la posibilidad de malignidad, sin embargo, un nódulo frío o no funcional orienta a la realización de un estudio ecográfico y PAAF. La existencia de nódulos fríos bilaterales puede hacer sospechar la posibilidad de un CMT hereditario (MEN 2).

 ^{99m}Tc -DMSA PENTAVALENTE

El mecanismo de localización del ^{99m}Tc -(V)-DMSA no es bien conocido. El papel de este radiotrazador en el manejo de pacientes con CMT es principalmente el seguimiento postquirúrgico de los mismos, presentando una S que oscila entre el 50 y el 80% para la detección de recurrencia local y a distancia (1), mostrando resultados superiores a los obtenidos con el ^{131}I -MIBG en pacientes con lesiones de partes blandas y metástasis óseas (17,18). Inmediatamente después de la cirugía el ^{99m}Tc -DMSA pentavalente resulta útil en la valoración de tumor residual, aunque para ello es esencial demostrar mediante una gammagrafía prequirúrgica que el tumor primario incorpora el radiofármaco. En el CMT primario puede contribuir a la confirmación de la sospecha diagnóstica así como al estadiaje tumoral prequirúrgico. Por el contrario, el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) no muestra captación de este radiofármaco, por lo que un nódulo frío en la gammagrafía con ^{99m}Tc -pertecnato que presenta captación en la gamma-

grafía con ^{99m}Tc -DMSA pentavalente es altamente sugerente de CMT.

Las imágenes se obtienen mediante un rastreo corporal total 2-3 horas postinyección intravenosa del radiofármaco. Se puede observar actividad fisiológica a nivel de mucosa nasal y más débil en planos óseos. Las mujeres pueden presentar actividad a nivel mamario y en algunos pacientes puede existir captación a nivel hipofisario. A las 2 horas postinyección puede persistir captación derivada del *pool* vascular a nivel cardiaco y hepatoesplénico, sin embargo el hígado no presenta captación fisiológica órgano-específica, por lo que la técnica resulta útil en la evaluación de metástasis hepáticas. Los depósitos fuera de las zonas de captación fisiológica descritas se interpretan como patológicos.

El marcaje de DMSA con ^{186}Re ha mostrado una distribución similar a la descrita para el ^{99m}Tc . La emisión de radiación β por este radiofármaco y su incorporación a algunos CMT abre una nueva posibilidad terapéutica.

 ^{201}Tl ($^{201}\text{TALIO}$)

Se conoce su utilidad como marcador tumoral desde mediados de la década de los 70. En el estudio del CMT se han descrito niveles de S de hasta el 91% con especificidad (E) próxima al 100%. La baja calidad de las imágenes no interfiere en la evaluación de recurrencias cervicales, sin embargo resulta limitante en la detección de metástasis a distancia. Las captaciones no específicas en hígado, pulmones y miocardio delimitan su S en la detección de afectación de estos órganos.

La preparación es más sencilla que la que se requiere cuando se emplea el ^{99m}Tc -DMSA pentavalente y la imagen puede ser obtenida 1 hora postinyección.

 ^{99m}Tc -SESTAMIBI (MIBI)

La S para la detección del CMT oscila en torno al 59% (19). El MIBI se acumula a nivel mitocondrial interviniendo en su captación tanto la integridad de la membrana celular como el potencial mitocondrial. El estudio del CMT con MIBI ha mostrado una S superior a la TAC para la detección de recurrencias a nivel de partes blandas (tórax, cabeza y cuello), mientras que la TAC es más sensible en el diagnóstico de las metástasis hepáticas (20). Para la afectación ósea ha mostrado menor S que la gammagrafía con difosfonatos y tampoco se ha mostrado superior al ^{201}Tl o al ^{99m}Tc -DMSA pentavalente en el estudio de recurrencias.

 $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -METAIODOBENZILGUANIDINA (MIBG)

Tanto el ^{123}I como el ^{131}I -MIBG han mostrado acumulación en múltiples tumores neuroendocrinos, sin embargo la S del ^{123}I -MIBG se cifra en torno al 30% en las series revisadas. En pacientes con sospecha de enfermedad primaria o recurrencia cervical que no han sido

sometidos a tiroidectomía total es esencial el bloqueo previo de la glándula tiroidea y, a no ser que este bloqueo haya sido completamente efectivo, la captación en cuello es extremadamente difícil de valorar. La exploración consiste en una adquisición gammagráfica planar de cuerpo completo realizada a las 4 y 24 horas tras la inyección del radiotrazador. Para tratar de aumentar la S se pueden realizar imágenes de SPECT de la región cervical y hepática.

Aproximadamente el 35% de los pacientes con CMT muestra captación eficiente de ^{131}I -MIBG que permita el tratamiento metabólico (21). Aún así, con una respuesta del 38% y alivio de la sintomatología del 50% (22), se acepta el ^{131}I -MIBG como una opción terapéutica paliativa en aquellos pacientes que presentan metástasis o recurrencia y muestran captación efectiva del ^{131}I -MIBG, habiendo fallado el resto de tratamientos convencionales.

$^{111}\text{INDIO-PENTATREÓTIDE}$ [IN-111 DTPA-D-PHE]
(OCTREOSCAN®)

Se trata de un conjugado de octreótide análogo de la somatostatina que se une a los receptores de la somatostatina (predominantemente a receptores tipo sst2 y sst5). Este octapéptido se concentra en tumores de tipo neuroendocrino y algunos no neuroendocrinos que poseen receptores de somatostatina. Se puede observar captación fisiológica por distintas estructuras entre las que se encuentran la hipófisis, el tiroides, el hígado, el bazo, los riñones, el intestino, la vesícula biliar, el sistema ureterovesical y las glándulas adrenales sometidas a estimulación. Entre los tumores que pueden ser diagnosticados mediante esta técnica se encuentra el CMT con una S que oscila entre el 65-70% (23), que se reduce en el estudio de afectación hepática por la captación fisiológica de este órgano. Se adquieren imágenes a las 4 y 24 h postinyección y puede ser necesaria la adquisición a las 48 h cuando se observa gran actividad intestinal ya que esta podría enmascarar lesiones ocultas. Dado que las metástasis en ganglios cervicales pueden pasar desapercibidas, puede ser necesario adquirir imágenes localizadas en cabeza y cuello en distintas proyecciones (Fig. 1), e incluso un estudio SPECT para localizar con mayor precisión las lesiones. Distintas series (Kwekkeboom y cols. [24] y Tisell y cols. [25]) encuentran niveles basales de CT y CEA elevados en aquellos pacientes que presentan captación patológica en la gammagrafía (Fig. 2), de tal modo que parece existir una relación entre la positividad del octreoscan, el tamaño tumoral y los niveles séricos de calcitonina y CEA. También se ha observado con una relación inversa entre la expresión de receptores de somatostatina y el grado de diferenciación tumoral (26).

El octreoscan debería emplearse cuando las técnicas de imagen convencionales son negativas o no concluyentes o bien cuando se pretenda determinar la expresión de receptores de somatostatina con vistas al tratamiento con análogos de la somatostatina (DOTATOC) (12).



Fig. 1. Gammagrafía planar realizada con OctreoScan®, proyecciones anterior y posterior. Recidiva ganglionar laterocervical bilateral en CMT, con afectación predominante del lado izquierdo.

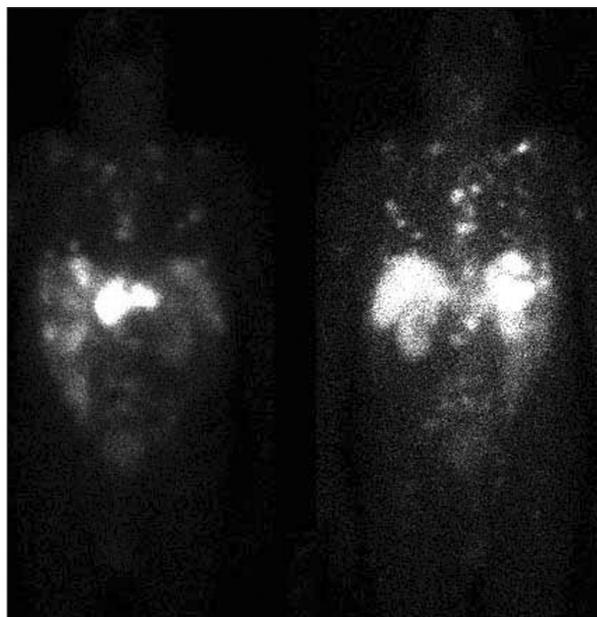


Fig. 2. Gammagrafía planar realizada con OctreoScan®, proyecciones anterior y posterior. Metástasis múltiples en paciente con CMT en el contexto de un sd. MEN 2A.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Distintos anticuerpos monoclonales se han empleado en la obtención de imágenes en pacientes con CMT, estos incluyen el antígeno carcinoembrionario (CEA) marcado con ^{123}I , con ^{131}I o con ^{111}In y anticuerpos anticalcitonina marcados con ^{111}In . Los resultados de la S de la gammagrafía con anticuerpos marcados varían desde el 0% con los anticuerpos anticalcitonina a un 78% con los anticuerpos antiCEA, además se ha observado una correlación entre el incremento de captación y la mayor agresividad y crecimiento (27).

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) ^{18}F -FDG

Además de las técnicas de Medicina Nuclear convencional se ha introducido recientemente la Tomografía por Emisión Positrones con ^{18}F -FDG (PET ^{18}F -FDG) en el campo de la oncología, demostrando su utilidad en la detección y estadificación de diversos tipos de

tumores (28) y que ha ido ampliando sus indicaciones en España desde la introducción de la primera cámara PET en el año 1995.

La PET es una técnica de imagen dentro del campo de la Medicina Nuclear, que aporta una información de carácter metabólico o funcional, a diferencia de la información fundamentalmente anatómica o estructural de la mayoría de los métodos de radiodiagnóstico (29).

Utilizando moléculas de fluorodesoxiglucosa (FDG) marcadas con ^{18}F , radionúclido emisor de positrones, se obtiene un estudio del metabolismo de la glucosa en distintos tejidos del organismo.

Tras su entrada en la célula, la ^{18}F -FDG inicia la vía glucolítica, ocurriendo en primer lugar una fosforilación en el carbono 6 por la enzima hexoquinasa. El segundo paso sería la formación de fructosa-6 fosfato mediante la acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa, pero para ello es necesaria la intervención del grupo hidroxilo C2, motivo por el que la 2-FDG-6-P, que carece de dicho grupo, sufre un atrapamiento metabólico, permaneciendo en el interior de las células durante un tiempo inversamente proporcional a la concentración de glucosa-6-fosfatasa. Por este motivo, en el momento de realizar la adquisición de imágenes, aproximadamente 60 minutos después de la inyección del radiofármaco, la mayor parte de la radiación procede de los tejidos que tienen bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa, como miocardio, cerebro y tejido tumoral.

El tomógrafo PET es capaz de registrar la radiación electromagnética procedente de la aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, que en este caso tiene lugar en el interior del paciente. Dos principios básicos de la física -conservación del momento y de la energía- predicen la dirección y la energía de los fotones de aniquilación, que se dirigirán en la misma dirección pero sentidos opuestos, con una energía de 0,511 KeV (30).

Para el CMT está autorizada la realización de PET ^{18}F -FDG en el Documento de Consenso del Protocolo de Uso Tutelado de la PET ^{18}F -FDG publicado en mayo de 2002 por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitarias, del Instituto de Salud Carlos III en aquellos pacientes diagnosticados y tratados previamente de un CMT con calcitonina elevada y pruebas de imagen negativas o indeterminadas (TAC de cuello y tórax) con el objetivo de identificar restos de tejido tiroideo (normal o neoplásico) susceptibles de ser resecados (Fig. 3) o no (Fig. 4) quirúrgicamente (31).

Para determinar la utilidad de esta técnica en el estudio de pacientes con CMT nos hemos basado en una revisión de la literatura médica.

Uno de los primeros trabajos publicados al respecto es el de Gasparoni y cols. (32) en 1997, que valoraron la utilidad de la PET ^{18}F -FDG tanto en la estadificación inicial del CMT como en la detección de recurrencia tumoral. La PET ^{18}F -FDG fue realizada para estadificación prequirúrgica en tres pacientes, en los cuales se había hecho el diagnóstico de CMT en base a los resultados de la ecografía, la PAAF y los niveles de calcitonina/CEA. La PET ^{18}F -FDG mostró su superioridad en un paciente en el que además de localizar correctamente

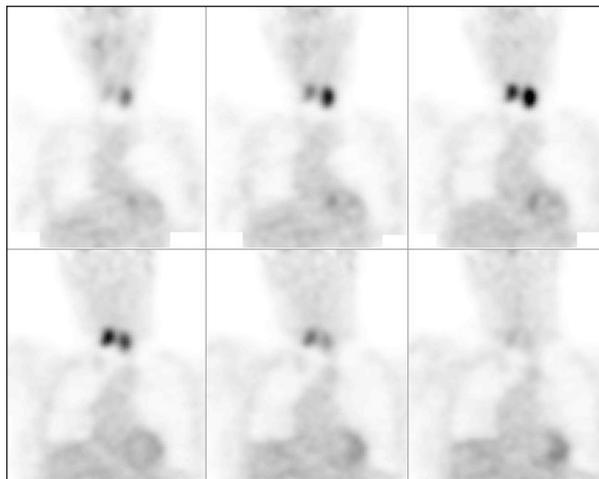


Fig. 3. Estudio PET realizado con ^{18}F -FDG, proyección anterior y posterior. Paciente con CMT con recurrencia a nivel cervical anterior en el lecho tiroideo.

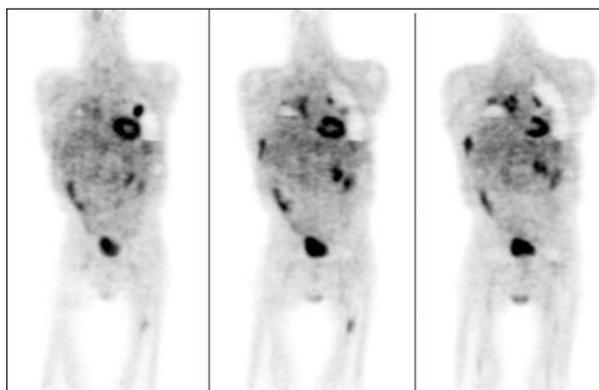


Fig. 4. Estudio PET realizado con ^{18}F -FDG, proyección anterior y posterior. Paciente con CMT que presenta afectación metastásica en pulmón, mediastino, suprarrenal izquierda y fémur izquierdo, en el contexto de un sd. MEN 2A.

el tumor primario y las metástasis ganglionares locorre-gionales, también visualizadas mediante radiología y gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, fue el único método capaz de localizar la presencia de una metástasis pulmonar. En dos pacientes la PET ^{18}F -FDG se realizó para la detección de enfermedad recurrente sospechada en base a niveles elevados de calcitonina tras el tratamiento inicial de CMT. En un caso, la PET ^{18}F -FDG detectó la presencia de una adenopatía metastásica en mediastino, no visualizada por los otros métodos diagnósticos, normalizándose los niveles de calcitonina tras la reintervención quirúrgica. En el segundo caso no se localizó enfermedad recurrente con ninguno de los métodos diagnósticos empleados.

En el mismo año Musholt y cols. (33) evaluaron la utilidad de esta técnica en comparación con la TAC o RM en un grupo de 10 pacientes, obteniendo para la PET ^{18}F -FDG una mayor S (61,5 vs. 23%) ya que el número de lesiones no detectadas por los métodos diagnósticos convencionales (MDC), 20 falsos negativos (FN), resultó ser casi el doble de las no detectadas

mediante PET (11FN). Las lesiones no detectadas por la PET ^{18}F -FDG fueron 5 micrometástasis hepáticas subcapsulares y 5 metástasis cervicales resecaadas en 4 pacientes. Sin embargo, la E de la PET ^{18}F -FDG es claramente inferior, con un 20% frente al 80% de la TAC y la RM, debido a un mayor número de falsos positivos (FP) de la PET ^{18}F -FDG que fueron explicados por la presencia de tejido inflamatorio y/o fibrosis en lecho tiroideo y por captación de las glándulas submaxilares.

En el trabajo de Conti y cols. (34) se analizan 6 pacientes con CMT con niveles elevados de calcitonina que sugerían la presencia de tumor residual o recurrente. En todos los pacientes la PET ^{18}F -FDG mostró hallazgos patológicos. En dos casos se confirmó enfermedad local tras intervención quirúrgica y descenso posterior de los niveles de calcitonina. Dos pacientes, incluido uno con gammagrafía con octeótride negativa, permanecieron con niveles elevados o crecientes de calcitonina pero no fueron tratados en un periodo de dos años. Un paciente mantenía niveles crecientes de calcitonina a pesar del tratamiento con interferón. Finalmente, un paciente fue perdido en el seguimiento clínico. No obstante este trabajo presenta un tamaño muestral muy pequeño.

Brandt-Mainz y cols. (35) realizaron estudios PET ^{18}F -FDG cervicales y torácicos a 20 pacientes con CMT. En 19 pacientes los niveles de calcitonina estaban elevados. En un paciente la calcitonina tras estimulación con pentagastrina estaba por debajo del límite de detección pero se observó una adenopatía cervical sospechosa por ECO. Se localizó enfermedad tumoral mediante PET ^{18}F -FDG en 13 de 17 pacientes. Los resultados fueron confirmados mediante anatomía patológica tras intervención quirúrgica en 9 pacientes, y en los 4 restantes mediante TAC cérvico-torácico de alta resolución, RM o cateterización venosa selectiva. En un paciente al que se le realizó esta técnica para estadificación prequirúrgica, se observó captación en las metástasis conocidas cervicales y mediastínicas y se visualizó una lesión metastásica ósea no conocida a nivel de columna dorsal confirmada con RM. La PET ^{18}F -FDG dio lugar a 4 FN, en 2 casos adenopatías cervicales metastásicas localizadas por ECO y cateterización venosa selectiva y confirmadas histológicamente; en otros 2 casos el tumor no pudo ser localizado por ninguna técnica de imagen. Se obtuvo 1 verdadero negativo (VN) en el paciente con valores normales de CT con sospecha de adenopatía cervical por ECO cuya benignidad se confirmó en el estudio histológico. En 2 pacientes con estudios PET ^{18}F -FDG positivos no se confirmaron los hallazgos y fueron excluidos del estudio. En el análisis estadístico se obtuvo una S del 76% (IC 95% 53-94) para la PET ^{18}F -FDG en el seguimiento del CMT, comparable o superior a la de los MDC.

El trabajo de Hoegerle y cols. (36) analiza la utilidad de la PET con hidroxifenilalanina marcada con ^{18}F (PET ^{18}F -DOPA) en la evaluación de 11 pacientes con CMT y niveles de CT elevados, realizándose durante el seguimiento clínico TAC, RM, gammagrafía con ^{111}In -pentateótride y PET ^{18}F -FDG. Se determinó la S de cada uno de los métodos diagnósticos para el total de lesiones

tumorales, la detección de tumor primario/recurrencia local, estadificación de ganglios linfáticos y metástasis a distancia. La PET ^{18}F -DOPA obtuvo unos valores de S de 63, 66, 88 y 13% respectivamente. La PET ^{18}F -FDG de 44, 66, 44 y 38%. La gammagrafía con ^{111}In -pentateótride 52, 66, 50 y 50% y para los métodos de imagen morfológicos de 81, 100, 69 y 100%. La E fue superior al 90% para todos los métodos de imagen funcionales, con una 67% para los MDC. En este estudio la PET ^{18}F -DOPA se muestra como un método de imagen útil en el diagnóstico del CMT, presentando la PET ^{18}F -FDG una baja S global para la detección de lesiones tumorales.

El estudio más amplio sobre la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en el CMT es el trabajo multicéntrico de Diehl y cols. (37) del año 2001. Se realizaron 100 estudios PET ^{18}F -FDG a 85 pacientes, en 3 casos para estadificación prequirúrgica y en 82 tras tratamiento inicial. Los niveles de CT fueron patológicos en 85 de los 90 estudios en los que se disponía de este dato. Los niveles de CEA fueron determinados en 79 estudios, considerándose patológicos en 62 casos. Cinco pacientes presentaban valores normales tanto de CT como de CEA pero mostraban hallazgos patológicos con los MDC. Todos los tumores primarios fueron localizados con PET ^{18}F -FDG. Se compararon los resultados de la PET ^{18}F -FDG con otros métodos diagnósticos de imagen (gammagrafía con ^{111}In pentateótride, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, TAC y RM) mostrando la mayor probabilidad de detección de enfermedad. Los resultados, en los casos confirmados histológicamente, muestran una S de la PET del 78%, inferior a la encontrada para la RM, de un 82%, y una E de la PET ^{18}F -FDG del 79%, superada por la del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI del 100%. La PET ^{18}F -FDG y la RM muestran un mejor rendimiento diagnóstico que los otros métodos combinando unos valores de S y E aceptables -S de 78% y E de 79% para la PET ^{18}F -FDG y S de 82% y E de 67% para la RM- siendo muy baja la S de la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, con un valor de 25%. En los pacientes con confirmación histológica de las lesiones a los que se realizó tanto PET ^{18}F -FDG como RM, la S y la E fueron idénticas (S de 82% y E de 67%). Los resultados FP de la PET ^{18}F -FDG fueron debidos a adenopatías inflamatorias en 2 casos y a un pólipo de colon en otro caso. Los estudios FN fueron adenopatías cervicales detectadas por ECO o TAC. Según los autores, la PET ^{18}F -FDG es un método diagnóstico útil en la detección de metástasis en pacientes con CMT, incluso cuando los valores de CT son normales y se realiza esta técnica por hallazgos patológicos con los MDC, si bien hay que tener en cuenta los posibles sesgos debido a la realización de estas técnicas en diferentes centros de referencia y a las limitaciones de los estudios retrospectivos.

Szakáll y cols. (38) analizaron un grupo de 40 pacientes tratados de CMT con niveles de CT elevados, 25 de los cuales presentaban también elevación del CEA. En este estudio se compararon los resultados de la PET ^{18}F -FDG con la TAC y RM. Los MDC detectaron un mayor porcentaje de metástasis hepáticas y pulmonares. Las metástasis pulmonares < 1 cm no fueron

detectadas por la PET ^{18}F -FDG por lo que parece conveniente la realización de una TAC ante la sospecha de metástasis pulmonares. Los FN en la evaluación de metástasis hepáticas podrían ser explicados por la elevada prevalencia de pequeñas lesiones metastásicas hipervasculares. La PET ^{18}F -FDG fue superior en la detección de adenopatías metastásicas.

En el trabajo publicado más recientemente de Gottardt y cols. (39) se presentan los resultados de 26 pacientes con CMT metastático y niveles de CT elevados. A todos se les realizó PET ^{18}F -FDG, TAC y gammagrafía con ^{111}In -DTPA-octotride. En todos los casos se compararon los resultados con un estándar de referencia histológico. Los valores de S y E de la TAC fueron similares o discretamente superiores a los de la PET ^{18}F -FDG, siendo la gammagrafía con ^{111}In -DTPA-octotride claramente inferior a las dos técnicas anteriores. No obstante, ni la TAC ni la PET ^{18}F -FDG mostraron una S suficiente para permitir la elección de un método diagnóstico único. Estas conclusiones son concordantes con la mayoría de los trabajos que evalúan el rendimiento diagnóstico de la PET ^{18}F -FDG, que defienden que no hay una técnica de imagen única para la realización de un diagnóstico fiable de CMT siendo necesaria la realización de una serie de pruebas de imagen combinadas (36).

CONCLUSIONES

A modo de resumen, podemos concluir que la Medicina Nuclear ocupa un papel importante en el estadiaje y seguimiento del CMT, ya que al ser un tumor de fácil acceso, el diagnóstico inicial suele venir dado por la

toma de muestra histológica. Entre las técnicas convencionales de la medicina nuclear el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA y el ^{111}In -pentatreótide son los radiotrazadores que presentan mejores resultados en la detección de persistencia o recurrencia tumoral. La posibilidad del marcaje con ^{186}Re del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA aporta además la posibilidad de la terapia tumoral metabólica y el ^{111}In -pentatreótide predice la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina del tumor mediante la evaluación de la existencia de receptores de somatostatina. Aunque la evidencia científica hasta la fecha es escasa, los resultados obtenidos en los estudios revisados apuntan a que los valores de exactitud de la PET superan a los de las técnicas gammagráficas. Además la PET detecta la presencia de metástasis no sospechadas por los MDC pero sus valores de S y E no permiten la aceptación de esta técnica como única en la estadificación y seguimiento del CMT. La creación de equipos híbridos (PET-TAC) de una resolución cada vez mayor mejorará probablemente los resultados obtenidos por cada una de las modalidades de manera individual. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos con un tamaño muestral mayor y una adecuada metodología para la extracción de conclusiones más consistentes.

CORRESPONDENCIA:

José Luis Carreras Delgado
Servicio de Medicina Nuclear
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Clarke SEM. Medullary thyroid cancer. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW, eds. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. New York: Churchill Livingstone 1994; 677-85.
- Hyer SL, Newbold K, Harmer C. Familial Medullary Thyroid Cancer: Clinical Aspect and Prognosis. *EJSO* 2005; 31: 415-9.
- Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Baldet L, et al. Familial Medullary Thyroid Carcinoma with Noncysteine RET Mutations: Phenotype-Genotype Relationship in a Large Series of Patients. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86 (8): 3746-53.
- Clayman GL, El-Baradie TS. Medullary Thyroid Cancer. *Otolaryngol Clinics of North America* 2003; 36: 91-5.
- Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocrine Practice* 2001; 7(3): 202-20.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary Thyroid Carcinoma. *Clinical Endocrinology* 2004; 61: 299-310.
- Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical Strategy For The Treatment Of Medullary Thyroid Carcinoma. *An Surg* 1999; 230: 697-707.
- Krausz Y, Rosler A, Guttman H, Ish-Shalom S, Shibley N, Chisin R, et al. Somatostatin Receptor Scintigraphy For Early Detection Of Regional And Distant Metastases Of Medullary Carcinoma Of The Thyroid. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 256-60.
- Celentano L, Sullo P, Klain M, Lupoli G, Cascone E, Salvatore M. ^{111}In -Pentetreotide Scintigraphy In The Post-Thyroidectomy Follow-Up Of Patients With Medullary Thyroid Carcinoma. *Q J Nucl Med* 1995; 39: 131-3.
- Sizemore GW. Medullary Thyroid Carcinoma Of The Thyroid Gland. *Semin Oncol* 1987; 14: 306-14.
- Ismailov S, Pulatova NR. Postoperative Calcitonin Study in MTC. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 357-63.
- Berna L, Chico A, Matias-Guiu X, Mato E, Catafau A, Alonso C, et al. Use Of Somatostatin Analogue Scintigraphy In The Localization Of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *EJNM* 1998; 25 (11): 1482-8.
- Reiners C, Eilles C, Spiegel W, Becker W, Borner W. Immunoscintigraphy In Medullary Thyroid Cancer Using I-123 Or In-111 Labeled Monoclonal Antibody Fragment. *Nuklear Medizin* 1986; 25: 227-31.
- Hoefnagel CA, Delprat CC, Zanin D, van der Schoot JB. New Radionuclide Tracers For The Diagnosis And Therapy Of Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 159-65.
- Lebouthillier G, Morais J, Picard M, Picard D, Chartrand R, D'Amour P. Tc-99m Sestamibi and other agents In the detection of metastatic medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 657-61.
- Ugur O, Kostakoglu L, Caner B, Guler N, Gulaldi NC, Ozmen M, et al. Comparison Of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA, ^{201}Tl And $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI Imaging In The Follow-Up Of Patients With Medullary Carcinoma Of The Thyroid. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1367-72.

17. Ohta H, Yamamoto K, Endo K, Mori T, Hamanaka D, Shimazu A, et al. A New Imaging Agent For Medullary Carcinoma Of The Thyroid. *J Nucl Med* 1984; 25: 323-5.
18. Clarke SE, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN. Pentavalent (99mTc) DMSA, (131I) MIBG, and (99mTc) MDP- An evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1988; 29: 33-8.
19. Adalet I, Demirkale P, Ünal S, Ouz H, Alagöl H, Cantez S. Disappointing results with Tc-99m tetrofosmin for detecting medullary thyroid carcinoma metastases. *Clin Nucl Med* 1999; 9: 678-83.
20. Learoyd DL, Roach PJ, Briggs GM, Delbridge LW, Wilmshurst EG, Robinson BG. Technetium-99m-sestamibi scanning in recurrent medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine* 1997; 38 (2): 227-30.
21. Castellani MR, Chiti A, Seregni E, Bombardieri E. Role of 131-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 77-87.
22. Troncone L, Galli G. Proceedings of the international workshop on the role of 131-I metaiodobenzylguanidine in the treatment of neural crest tumours. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 177-363.
23. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy with In-111 Pentetreotide version 1.0, approved February 21, 2001.
24. Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Lamberts SW, Bruining HA, Mulder AH, Oei HY, et al. In vivo somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1413-7.
25. Tisell LE, Ahlman H, Wängberg B, Hansson G, Molne J, Nilsson O, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 543-7.
26. Behr TM, Grazt S, Markus PM, Dunn RM, Hüfner M, Schauer A, et al. Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma: are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors? *Cancer* 1997; 80: 2436-57.
27. Behr TM, Behe M, Becker W. Diagnostic applications of radio-labeled peptides in nuclear endocrinology. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine* 1999; 43 (3): 268-80.
28. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramírez-Navarro A, Gómez MJ, Rodríguez A, Muros T, et al. Utility of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Differentiated Thyroid Carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Am J Surg* 2000; 179: 457-61.
29. Carreras Delgado JL. Introducción. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. *PET en Oncología*. 1ª Edición. Madrid: Nova Sidonia, 2002. p. 3-5.
30. Ruiz JA, Carreras JL. Bases de la Tomografía por emisión de Positrones. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. *PET en Oncología*. 1ª Edición. Madrid: Nova Sidonia, 2002. p. 9-30.
31. Documento de consenso del Protocolo de Uso Tutelado para la recogida de información sobre la utilización de la 18F-FDG-PET. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, mayo de 2002.
32. Gasparoni P, Rubello D, Ferlin G. Potencial role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 527-30.
33. Musholt TJ, Musholt PB, Dehdashti F, Moley JF. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. *Surgery* 1997; 122: 1049-61.
34. Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid* 1999; 9: 797-804.
35. Brandt-Mainz K, Müller SP, Görges R, Saller B, Bockisch A. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 490-6.
36. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonina levels. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 64-71.
37. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1671-6.
38. Szakáll S, Ézik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2002; 43: 66-71.
39. Gotthardt M, Battmann A, Höffken H, Schurrat T, Pollum H, Beuter D, et al. 18F-FDG PET, somatostatin receptor scintigraphy, and CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: a clinical study and an analysis of the literature. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 439-43.

Diagnóstico del cáncer de tiroides

R. BOENTE, M. P. DE MIGUEL, M. A. RUBIO

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, siendo su manifestación clínica habitual el nódulo tiroideo único. La importancia del estudio del nódulo tiroideo radica en excluir que su origen sea un cáncer de tiroides, cuya frecuencia puede llegar a ser del 5 al 6,5% en los nódulos solitarios. Las variantes más frecuentes de cáncer tiroideo son el carcinoma papilar, folicular y medular. El estudio del nódulo tiroideo se basa en técnicas de imagen (ecografía y gammagrafía) y fundamentalmente en la obtención de muestras para estudio anatomopatológico. La punción-aspiración con aguja fina es el método más selectivo para determinar qué pacientes son subsidiarios de remitirse a cirugía.

PALABRAS CLAVE: Nódulo tiroideo. Ecografía. Gammagrafía. PAAF.

ABSTRACT

Thyroid carcinoma is the most common endocrine neoplasm, and often shows as a solitary nodule. The thyroid nodule clinical importance is primarily related to the need to exclude thyroid cancer, which accounts for 5 to 6.5 percent of all thyroid nodules. Three are the most frequent variants of thyroid cancer: papillary, follicular and medullary thyroid carcinoma. The evaluation of thyroid nodule involves imaging techniques (ultrasonography, scintigraphy) but specially biopsy methods. The fine needle aspiration is the most accurate method for selecting patients needing thyroid surgery.

KEY WORDS: *Thyroid nodule. Ultrasonography. Scintigraphy. Fine needle aspiration.*

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Se han publicado dos monografías de gran importancia en la clasificación histológica de los tumores de tiroides, una es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) y la otra es la clasificación del *Armed Forces Institute of pathology (AFIP)* (2).

De forma básica los tumores de tiroides se dividen según la estirpe celular de la que proceden (Tabla I): de los tumores epiteliales, la mayoría de lesiones derivan del epitelio folicular (95%), y un menor porcentaje corresponde a tumores derivados de las células C para-foliculares (3). Existen tumores mixtos de ambas estirpes, pero su histogénesis es incierta (1). Dentro de los tumores no epiteliales se encuentran los linfomas (con afectación única del tiroides o como parte de enfermedad sistémica) y los sarcomas o hemangioendoteliomas

malignos, que son excepcionales. Aunque las metástasis hematógenas en el tiroides no son excepcionales en la autopsia, rara vez son detectadas por producir aumento del tamaño del tiroides.

Dado que el método diagnóstico que define la actitud terapéutica ante un nódulo es básicamente histopatológico, se describen a continuación de forma más precisa las diferentes variedades de tumores tiroideos:

—*Carcinoma papilar de tiroides:* las piezas quirúrgicas muestran una estructura papilar, con o sin folículos y escaso o ausente coloide. El diagnóstico del carcinoma papilar puede realizarse en base a las características citológicas de las células como se verá más adelante.

—*Carcinoma folicular de tiroides:* en la histología puede apreciarse folículos con coloide. La definición de malignidad viene dada por la presencia de invasión de la cápsula tiroidea o vascular (2). Puede presentar cam-

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS DE TIROIDES

*Tumores primarios epiteliales*1. *Tumores de células foliculares*

—Benignos: adenoma folicular

—Malignos: carcinoma

• Diferenciado

• Papilar

• Folicular

—Poco diferenciado

• Insular

• Otros

—Indiferenciado

• Anaplásico

2. *Tumores de células C*

—Carcinoma medular

3. *Tumores de células foliculares y de células C*

—Carcinoma mixto folicular y medular

Tumores primarios no epiteliales

—Linfomas malignos

—Sarcomas

—Otros

Tumores secundarios

bios oxifílicos y escasas células gigantes multinucleadas (4).

—*Carcinoma pobremente diferenciado (insular, sólido o trabecular)*: muestra células pequeñas con núcleos redondeados y citoplasma escaso, con diversos patrones. Es un tumor agresivo.

—*Carcinoma anaplásico*: es también altamente maligno. Presenta con frecuencia áreas de necrosis. Sus células son atípicas, con numerosas mitosis y distintos patrones.

—*Carcinoma medular de tiroides*: las piezas quirúrgicas muestran células con forma de huso y frecuentes células pleomórficas sin desarrollo folicular.

—*Linfoma maligno primario de tiroides*: debe distinguirse de los linfomas sistémicos con afectación tiroidea. La punción-aspiración puede distinguirlo de la proliferación linfoide de los tumores epiteliales, pero puede no diferenciarlo de la tiroiditis crónica autoinmune, por lo que se precisan muestras quirúrgicas para el diagnóstico.

PRESENTACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES: EL NÓDULO TIROIDEO

El cáncer de tiroides suele manifestarse por la aparición de un bultoma en la parte anterior del cuello. Puede ser detectado por el propio paciente, al llevarse a cabo una exploración clínica o bien durante la realización de pruebas diagnósticas por otros motivos. La mayor parte

de estos nódulos son hiperplásicos (o coloides) benignos o adenomas foliculares benignos, pero entre el 5 y el 10% de los nódulos por los que se consulta al médico son carcinomas. Con el incremento en la práctica de chequeos médicos a personas sanas y el aumento de uso de técnicas de imagen, la detección del nódulo va en aumento. El diagnóstico del cáncer tiroideo supone un reto para el clínico dados los pocos datos específicos de esta entidad. En pocas ocasiones aparecen síntomas sospechosos de malignidad (sobre todo en tumores agresivos) como alteraciones de la voz, de la deglución o dificultad respiratoria por crecimiento rápido e invasión de estructuras vecinas. A continuación se describen las características de presentación de los diferentes tipos de carcinoma tiroideo.

—*Carcinoma papilar de tiroides*: aparece a cualquier edad, pero especialmente entre los 30 y 50 años, con predominio femenino (80 vs. 60% en varones). La mayor parte de tumores primarios tienen entre 1 y 4 cm, con una media de 2 a 3 cm en su diámetro mayor (5,6). Un tercio tienen adenopatías clínicamente evidentes en el momento de la presentación (6). Sólo entre el 1-7% tiene metástasis distales en el momento del diagnóstico (5,6). La edad del paciente y la presencia de invasión extratiroidea son dos factores pronósticos independientes en todos los estudios (7,8).

—*Carcinoma folicular de tiroides*: tiende a aparecer en personas mayores, con una edad media de 50 años. Es más frecuente en mujeres con una proporción 2:1. La mayoría de pacientes comienzan con un nódulo no doloroso con o sin nodularidad de base. En pocas ocasiones existe evidencia clínica de adenopatías en el momento del diagnóstico (4-6%) (9). En la mayor parte de las series, la media de tamaño es mayor que en los papilares (9-11). Entre el 5-20% puede tener metástasis en el momento del diagnóstico (9,10), siendo los lugares más frecuentes pulmón y hueso (2,11).

—*Carcinoma anaplásico*: aparece después de los 60 años habitualmente. Constituye el 5% de los cánceres de tiroides. Son evidentes la invasión de estructuras adyacentes: piel, músculo, vasos, nervios, laringe y esófago.

—*Carcinoma medular de tiroides (CMT)*: representa menos del 10% de las neoplasias tiroideas malignas. Invade fácilmente los vasos linfáticos y se disemina al resto de la glándula y ganglios. También se extiende por el torrente circulatorio a los pulmones, huesos e hígado (12,13). Se manifiesta inicialmente como un nódulo o masa dura en el tiroides o como un aumento de tamaño de los ganglios regionales. A veces la metástasis es el primer signo. Las masas cervicales suelen ser dolorosas, a veces bilaterales, y se suelen localizar en los 2/3 superiores de cada lóbulo. El tumor puede ser esporádico o hereditario, siendo este el 20% del total de los casos. Puede transmitirse como CMT familiar o formar parte del síndrome de MEN 2A o 2B. La forma hereditaria suele ser bilateral (14). Podría existir en estos casos, por tanto, hiperparatiroidismo o feocromocitoma asociado.

En el carcinoma medular de tiroides pueden verse síntomas derivados de la secreción hormonal del tumor

(calcitonina, prostaglandinas, serotonina, péptido intestinal vasoactivo), pudiendo aparecer diarrea o enrojecimiento facial en pacientes con enfermedad avanzada. En ocasiones secretan corticotropina, provocando síndrome de Cushing (15).

—*Linfoma maligno primario*: constituye menos del 2% de todas las neoplasias malignas del tiroides. La máxima incidencia está en la 7ª década y la proporción varón-mujer es de 1:3. Se suelen presentar como una masa cervical indolora de crecimiento rápido, que está fijada a los tejidos que le rodean. Puede producir síntomas compresivos. En el 50% de los casos existe adenopatías unilaterales o bilaterales. Su citología es similar a la de la tiroiditis crónica autoinmune, por eso se necesitan muestras mayores (quirúrgicas) para el diagnóstico (16).

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDES

Para llegar al diagnóstico de carcinoma de tiroides deben valorarse diferentes aspectos (Tabla II): realización de una adecuada historia y exploración física (determinación de factores de riesgo, síntomas y signos compatibles con cáncer), estudios de función tiroidea (hormonales), de imagen (la ecografía aporta datos de benignidad/malignidad, la gammagrafía, información acerca de la funcionalidad del nódulo) y citologías de la glándula. La punción-aspiración con aguja fina permite el diagnóstico en la mayoría de casos, selecciona adecuadamente pacientes con alto riesgo y, por tanto, candidatos a cirugía.

En menos ocasiones su información es limitada y obliga a seguir investigando.

TABLA II

ACTUACIÓN ANTE UNA LESIÓN NODULAR TIROIDEA

1. *Historia clínica*: identificación de factores de riesgo de cáncer de tiroides y síntomas compatibles
2. *Exploración física*: identificación de signos sugerentes de neoplasia
3. *Estudio de función tiroidea*:
 - Si hiperfunción: gammagrafía. Reevaluación
 - Si hipofunción: anticuerpos. Ecografía. Reevaluación
 - Si normofunción: ecografía. PAAF
4. *Estudios de imagen*:
 - Gammagrafía si hiperfunción
 - Ecografía si normo-hipofunción
 - TAC o RNM si invasión de estructuras vecinas
5. *Estudio histológico*: PAAF

VALORACIÓN CLÍNICA: HISTORIA CLÍNICA

Una vez se ha detectado la presencia de un nódulo tiroideo, el clínico inicialmente debe evaluar los antecedentes personales y familiares del paciente para detectar factores de riesgo de carcinoma, que obligan a mayor meticulosidad en el manejo. Por ello se tendrán en cuenta los siguientes aspectos.

Edad y sexo

La incidencia de carcinoma de tiroides es más elevada en mujeres, aunque la distribución por edad es semejante en ambos sexos.

A partir de los 10-15 años la incidencia empieza a aumentar (de forma más pronunciada en mujeres) hasta alcanzar un máximo en torno a los 60 años en mujeres y 55 en varones. A partir de esa edad la incidencia empieza a disminuir.

Factores socioeconómicos

Existen datos contradictorios de los estudios en cuanto a la influencia de la educación en la incidencia del cáncer. Unos estudios no encuentran asociación (17,18), otros encuentran un gradiente negativo asociado a la educación (19) y otros encuentran un gradiente positivo socioeconómico y educativo (20,21).

Radiación

La exposición a radiación ionizante es el factor de riesgo mejor evidenciado en el CDT (carcinoma diferenciado de tiroides). La variante papilar es la característica inducida por la radiación (22). Las principales fuentes de exposición son la irradiación terapéutica (antiguamente se trataba con radioterapia la tinea capitis, hipertrofia de amígdalas, adenopatías cervicales, alargamiento del timo) (17) y la contaminación ambiental por accidentes industriales o detonaciones nucleares (pruebas con armas nucleares, explosión del reactor nuclear de Chernobil).

Ocupación

No hay resultados concordantes entre los diversos estudios, pero se ha llamado la atención acerca de mayor incidencia en técnicos sanitarios (23,24), dentistas (25,26), trabajadores de la industria del petróleo (27,28), e industria eléctrica (29,30).

Yodo y bocio endémico

Diversos estudios han mostrado que áreas con bocio endémico o bajo consumo de yodo en la comida parecen estar asociados con alto riesgo de carcinoma

folicular, mientras que las áreas ricas en yodo tienden a presentar un aumento de riesgo de carcinoma papilar (31-33).

Dieta

El consumo bajo de yodo o el consumo de alimentos bociógenos se han propuesto como posibles factores de riesgo. En estudios recientes se ha demostrado que las crucíferas, tomates, limones, pastas, frutas y vegetales frescos disminuyen el riesgo (34,35).

Enfermedades previas

Existen numerosos estudios que han descrito una asociación entre la existencia de nódulos tiroideos benignos/adenomas, y bocio con CT (19,21,36). Existe una discordancia importante en si existe relación entre la tiroiditis de Hashimoto y el CT.

Determinantes genéticos

Los tumores no medulares aparecen asociados a determinados síndromes hereditarios como la enfermedad de Cowden y la poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Gardner.

De forma general debe estudiarse de forma preferente a los pacientes que presenten las siguientes condiciones, por su mayor relación con malignidad:

- Irradiación cervical previa (sobre todo niños).
- Persona muy joven (< 10 años) o mayor (> 65 años).
- Varones.
- Antecedentes personales o familiares de cáncer tiroideo o MEN2.
- Nódulo único que aparece como nuevo o que aumenta de tamaño.
- Afonía o alteraciones en la voz, deglución o respiración inexplicables en personas con bocio.
- Adenopatías cervicales.

VALORACIÓN CLÍNICA: EXPLORACIÓN FÍSICA

Se realizará una exploración general básica, siendo lo fundamental la palpación tiroidea y de cadenas ganglionares del cuello. Se buscarán signos de malignidad como la consistencia firme del nódulo, forma irregular, fijación a tejidos subyacentes o suprayacentes y adenopatías regionales sospechosas.

Las tasas de sensibilidad y especificidad para la detección de las neoplasias malignas de tiroides mediante la historia clínica y la exploración física fueron de un 60 y 80%, respectivamente, en distintos estudios (37,38).

DETERMINACIONES HORMONALES

La determinación de hormonas tiroideas y TSH se realiza para excluir disfunción tiroidea. Los pacientes con normalidad de la TSH rara vez tienen alteraciones de las cifras de T4. Un nivel bajo de TSH puede indicar la presencia de un nódulo tóxico, estando indicada la realización de una gammagrafía. Los nódulos calientes (tóxicos) son con menor frecuencia malignos.

Unas cifras altas de TSH indican necesidad de completar el estudio mediante la determinación de anticuerpos tiroideos, presentes en la tiroiditis autoinmune crónica de Hashimoto. En estos casos el tamaño del tiroides y su consistencia pueden simular la presencia de un nódulo.

La tiroglobulina no es útil en la valoración inicial del cáncer de tiroides (39), tampoco se considera necesario determinar la calcitonina de forma rutinaria inicial en el estudio del nódulo tiroideo. La calcitonina basal o estimulada sí puede ser un test útil y costo efectivo en pacientes con bocio multinodular y PAAF sugerente o maligna de CMT (40). Los niveles de calcitonina pueden llegar a 1.000 pg/ml en el carcinoma medular. La inyección de calcio intravenoso provoca elevación al doble o más de calcitonina. También se produce una hiperrespuesta a la pentagastrina, si bien esto puede verse también en casos de hiperplasia celular.

BIOPSIA

Técnica

Este es el procedimiento fundamental en el estudio del nódulo tiroideo. Su resultado orienta de forma adecuada acerca de la malignidad del nódulo, determinando cuales deben ser las siguientes actuaciones.

Para la obtención de tejido del nódulo tiroideo se pueden emplear varias técnicas:

- Punción-aspiración con aguja fina.
- Punción-aspiración con aguja grande.
- Muestreo capilar con aguja fina.
- Resección de fragmento glandular.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es el método más empleado. Se empleó por primera vez en la década de los 60 (41). Consiste en puncionar el nódulo (con o sin anestesia) con la aguja conectada a una jeringa y aspirar para conseguir tejido, que debe ser fijado y teñido para la valoración anatomopatológica.

El muestreo capilar con aguja fina obtiene la muestra puncionando el nódulo y mediante movimientos repetidos en diferentes direcciones dentro del nódulo, se va aspirando el contenido a analizar. (42). La muestra se extrae de la aguja inyectando aire a través de una jeringa, para fijar y teñir.

Algunos cirujanos realizan biopsias mayores empleando anestesia local para extraer un fragmento de tiroides, pero con un mayor riesgo de sangrado en estos casos (43).

La técnica más empleada es la PAAF (punción aspiración con aguja fina), los resultados se consideran muy válidos, sobre todo si se realizan de tres a seis aspiracio-

nes. Su realización es sencilla. El paciente se tumba en supino con una almohada bajo el cuello para conseguir la hiperextensión del mismo. Tras palpar el nódulo se procede a su punción y aspiración. Se desaconseja el uso de antiagregantes los días previos y la anticoagulación habitualmente debe discontinuarse.

Los nódulos difíciles de palpar son susceptibles de punción guiada por ecografía, así como aquellos inicialmente diagnosticados mediante técnicas de imagen (44). Resulta especialmente interesante realizar la PAAF guiada por ecografía en casos de nódulos complejos, con áreas quísticas y de degeneración, para tomar la muestra de forma selectiva de la porción sólida (45).

Complicaciones

Son poco frecuentes sobre todo si se emplea aguja fina. Se han descrito casos de punción de carótida y tráquea, pequeños hematomas (los sangrados masivos que requieren cirugía son infrecuentes), infección, lesión del nervio recurrente y neumotórax.

Resultados

Los resultados de la PAAF se estratifican en cuatro categorías (Fig. 1):

1. *No diagnóstica.*
2. *Benigna:* adenomas coloides o macrofoliculares, tiroiditis linfocitaria crónica (Hashimoto) o tiroiditis granulomatosa subaguda.
3. *Sospechosa o indeterminada:* adenomas microfoliculares o celulares (neoplasia folicular)
4. *Maligna:* cáncer papilar, medular, anaplásico, linfoma tiroideo, metástasis.

La información es limitada en el caso del carcinoma folicular, ya que su diagnóstico definitivo requiere confirmación de invasión capsular o vascular. No diferencia, por tanto, adenomas microfoliculares o celulares de cáncer folicular. Ante tal diagnóstico anatómopatológico suele recomendarse cirugía a menos que el nódulo sea autónomo. Los nódulos con microfoliculos diferenciados tienen una frecuencia de cáncer del 5%, siendo del 20% en aquellos con patrón celular o trabecular.

Otra limitación de la técnica son las muestras no diagnósticas, que pueden llegar a suponer el 20% de los casos. Una muestra adecuada contiene al menos cinco o seis grupos de diez a quince células bien conservadas. Muchas muestras persistentemente no diagnósticas pueden ser neoplásicas, posiblemente hasta el 50%. Por ello se requiere repetición de la biopsia (46).

Los estudios han demostrado que la repetición habitual de la PAAF no es necesaria a menos que se produzca un crecimiento del nódulo, ya que muestreos sucesi-

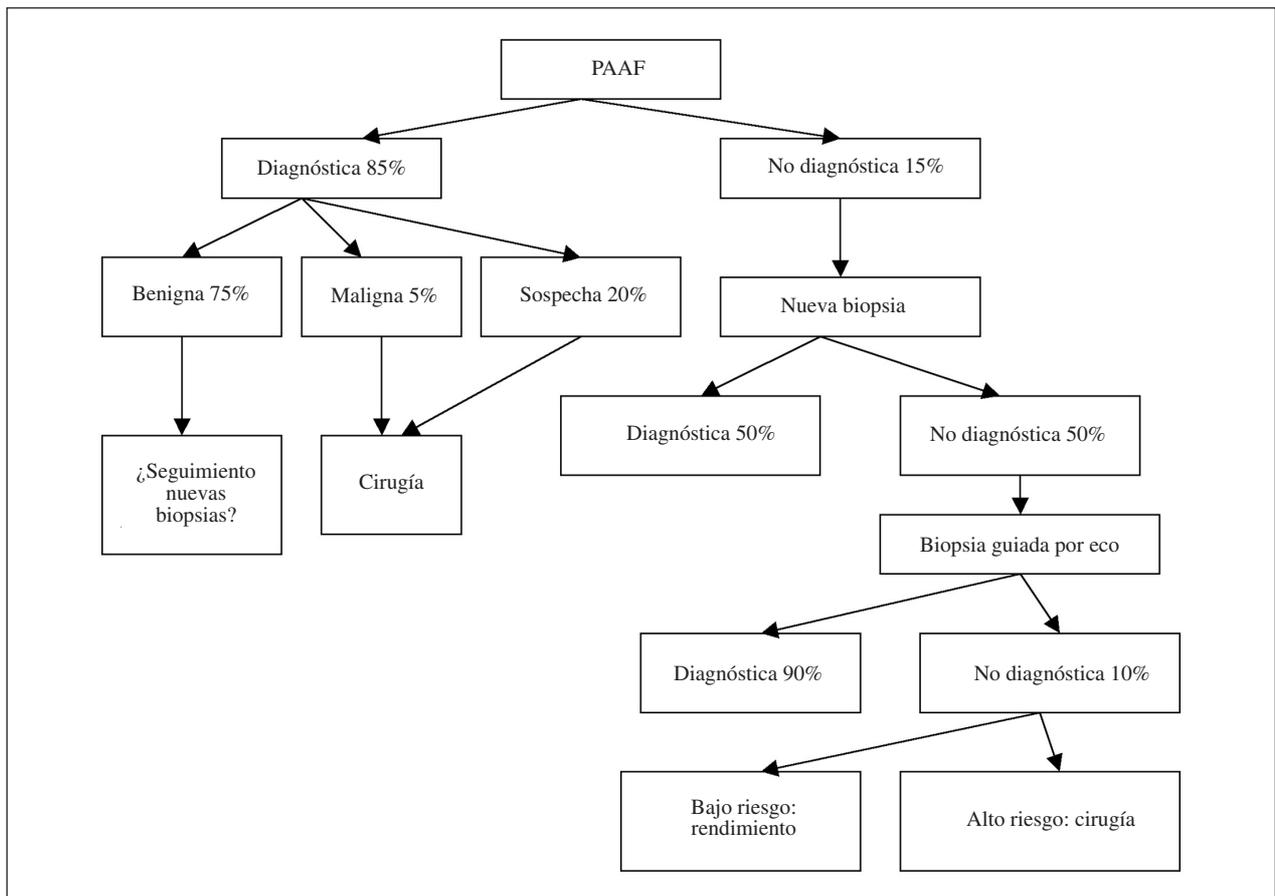


Fig. 1. Actuación ante los resultados de la PAAF.

vos no añaden más información a la citología inicial ni varían el diagnóstico (47,48).

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Algunos análisis convencionales acerca de sensibilidad y especificidad pueden ser engañosos. En una serie reciente de 5.605 pacientes se estimó un 2,3% de falsos negativos y un 1,1% de falsos positivos (49). La precisión global de la prueba supera el 95%. Si los resultados "indeterminados o sospechosos" se consideran positivos para cáncer, podría haber hasta un 16% de falsos positivos. Si se considerasen negativos podrían no diagnosticarse un 4% de cánceres.

En general los falsos positivos ocurren en menos del 5% de los casos (49-51). Los falsos negativos varían de 0-5% (41,52-54), generalmente por error en la toma de la muestra. Por ello suele requerirse la presencia de al menos 8 grupos de células foliculares en al menos dos muestras (dos pases con la aguja) para considerarla válida.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

Aunque inicialmente se han descrito las características histológicas de los cánceres de tiroides, se describen a continuación los hallazgos citológicos más comunes al realizar la PAAF. Aparecen descritas entidades no relacionadas con los tumores dado que en ocasiones pueden simularlos, indicándose la realización de la punción-aspiración para descartar neoplasia.

CITOLOGÍAS RELACIONADAS CON CARCINOMA FOLICULAR

—*Lesiones macrofoliculares*: presentan menor relación con malignidad. Se presentan como folículos grandes intactos o láminas de células foliculares en número moderado. Suele apreciarse abundante coloide. Pueden aparecer escasos folículos pequeños, detritus, macrófagos cargados de hemoxiderina, y focalmente células oxifílicas (de Hurtle).

Con esta morfología puede presentarse el tiroides normal, nódulos únicos o pertenecientes a un bocio multinodular, y también algún tumor monoclonal.

—*Lesiones microfoliculares*: presentan mayor relación con malignidad. Las piezas quirúrgicas de adenomas microfoliculares muestran microfóliculos bien desarrollados con menos coloide que en el caso anterior. Cuando no hay formación folicular o es escasa la probabilidad de malignidad es mayor. También se ve esta arquitectura en nódulos calientes. En la citología las células son mucho más numerosas que en los nódulos macrofoliculares y pueden formar agregados. Igualmente, a mayor pleomorfismo, densidad y agrupamiento celular y escaso coloide, la probabilidad de cáncer es mayor.

—*Lesiones mixtas microfoliculares-macrofoliculares*: presentan características de ambos. Si tiene más del

50% del nódulo es macrofolicular y puede tomarse una actitud más conservadora.

Para ayudar al diagnóstico en el caso del carcinoma folicular se está estudiando la utilidad de tinciones inmunohistoquímicas para la detección de la peroxidasa tiroidea en las muestras obtenidas por PAAF de lesiones microfoliculares o celulares. Los últimos resultados indican que menos del 80% de las células de cánceres foliculares contienen peroxidasa, mientras que más del 80% de los nódulos benignos contienen el enzima. La tasa de falsos positivos varía del 11 al 29% (55,56).

Los marcadores celulares como la molécula galectina-3 también están en estudio. Esta se ha detectado por inmunotinción en 58 de 61 carcinomas foliculares y en 21 de 130 adenomas foliculares (57,58). Ocasionalmente se detecta también en la tiroiditis de Hashimoto.

Se ha descrito una mayor expresión de ciclooxigenasa en algunos cánceres de tiroides que no se ve en nódulos tiroideos benignos (59).

—*Carcinoma papilar*: las células presentan un núcleo grande, su citoplasma tiene aspecto de vidrio deslustrado. Los núcleos tienen hendiduras, ranuras e inclusiones intranucleares, con nucleolos prominentes. Otros hallazgos característicos son los cuerpos de Psammoma (calcificaciones laminares), coloide denso y, ocasionales, células gigantes epiteliales (también presentes en áreas de degeneración de nódulos macrofoliculares).

Existen varios subtipos:

- La variante esclerosante difusa: se caracteriza por una afectación difusa de uno o de los dos lóbulos del tiroides, afectación linfática diseminada, fibrosis marcada e infiltración linfoide.

- La variante de células altas: presenta papilas bien formadas que están recubiertas por células cuya altura es dos veces mayor a su anchura.

- La variante de células columnares: presenta una importante estratificación nuclear.

—*Tumores de células de Hurtle*: al igual que las lesiones microfoliculares pueden representar adenomas o carcinomas. Las células de Hurtle son grandes, con abundante citoplasma oxifílico. Los carcinomas son más agresivos que los foliculares. Pueden observarse células de Hurtle en la tiroiditis de Hashimoto (da lugar a falsos positivos) (60), o en adenomas con degeneración.

—*Carcinoma medular de tiroides*: el diagnóstico citológico puede ser difícil dado que las células tienden a dispersarse en el porta. Su núcleo se sitúa excéntricamente y son mayores y más pleomórficas que las células foliculares normales. El citoplasma puede ser ligeramente granular, en forma de lágrima. Pueden mostrar gránulos citoplasmáticos rojos y el estroma tiñe para amiloide con frecuencia. La tinción inmunohistológica para calcitonina los define.

El pleomorfismo celular y la falta de desarrollo folicular suelen ser indicativos de cirugía aún sin diagnóstico citológico claro.

—*Carcinoma anaplásico*: presenta con frecuencia áreas de necrosis. Sus células son atípicas, con gran pleomorfismo y numerosas mitosis. Predominan las de for-

ma de huso, células escamosas y células gigantes multinucleadas.

—*Carcinoma pobremente diferenciado (insular, sólido o trabecular)*: muestra células pequeñas con núcleos redondeados y citoplasma escaso con un patrón sólido u organizado en nidos ovales, redondeados o en trabéculas. Suelen tener focos de necrosis mayores de 5 cm de diámetro. Se trata de un carcinoma agresivo y mortal.

—*Metástasis*: las más frecuentes se producen desde mama, riñón, pulmón y melanoma (61,62).

—*Linfoma tiroideo*: los agresivos se diagnostican con relativa facilidad. En ocasiones resulta difícil distinguir entre un linfoma de bajo grado y la tiroiditis de Hashimoto. Los estudios inmunocitoquímicos pueden ayudar pero se necesita un fragmento de glándula.

—*Tiroiditis de Hashimoto*: se observan linfocitos, células plasmáticas y células de Hurtle, mezcladas con grados variables de células foliculares y tejido fibrótico. Los linfocitos se diferencian de los sanguíneos por su apariencia en lágrima.

—*Tiroiditis granulomatosa subaguda (de Quervain)*: presenta células gigantes multinucleadas, macrófagos y células foliculares con degeneración.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Gammagrafía de tiroides

Muchos estudios de coste-efectividad han cuestionado el papel de la gammagrafía en la valoración rutinaria del nódulo tiroideo (63,64).

La gammagrafía utiliza radioisótopos de yodo (^{123}I o ^{131}I) o de perteneato de tecnecio (^{99}Tc), ambos son captados por las células foliculares, si bien el primero se almacena además en los folículos.

La mayoría de los nódulos, tanto benignos como malignos, concentra los isótopos con menor avidez que el tejido adyacente. Un 3-8% de los nódulos concentra el perteneato y no el radioyodo, apareciendo fríos en la gammagrafía con yodo y calientes, templados o indeterminados en la gammagrafía con perteneato. Aunque la mayoría son benignos, unos pocos resultan ser cánceres.

Los nódulos calientes (captación de radioisótopo) son autónomos, suponen sólo el 5-10% de los nódulos palpables. Muy pocos pacientes con nódulos calientes han presentado cáncer de tiroides (65,66), y pocos de estos eran agresivos (67). Además, en algunos de estos pacientes el cáncer era adyacente al nódulo, no el propio nódulo.

Los nódulos fríos (no captadores) son no funcionantes y requieren valoración mediante PAAF, ya que la presencia de cáncer es más frecuente en ellos.

Pero la gammagrafía tiene un limitado valor para indicar candidatos a cirugía dadas las múltiples situaciones de dudosa interpretación.

Sólo ligeramente más de la mitad de los cánceres intervenidos se mostraron como fríos en la gammagrafía (65).

Un nódulo autónomo que no requiere la presencia de TSH para captar yodo suprime la captación del tejido adyacente al descender TSH, mientras que si no produce cantidad suficiente de hormona para suprimir TSH puede mostrarse como templado o indeterminado.

La bidimensionalidad de la gammagrafía genera problemas de interpretación dada la superposición de tejido anormal y normofuncionante, no suele detectar pequeños nódulos aunque sean fríos por este efecto. La mayoría de nódulos pequeños se muestran como indeterminados (68).

Por todo esto, la gammagrafía se solicita en casos determinados, como ante la presencia de un nódulo hiperfuncionante, y no de forma habitual.

ECOGRAFÍA DE TIROIDES

Provee de más datos anatómicos del tiroides, pero no funcionales. Cada vez se perfecciona más la técnica, dando más detalles incluso que la tomografía computarizada (TC) (69).

Detecta incluso nódulos muy pequeños y aumenta la sensibilidad de detección del carcinoma, pero mejora poco su especificidad. De 1.000 personas normales control, el 65% tenía una nodularidad detectable en ecografías de alta resolución (70). Su uso en pacientes que presentaban un único nódulo en la exploración reveló la presencia de múltiples nódulos en 20-48% de los casos. Los datos obtenidos pueden diferir de la exploración clínica en hasta un 63% de los casos, sobre todo, si no la ha realizado un endocrinólogo (71).

Las lesiones hipoecoicas (quísticas) y las lesiones con hiperecogenicidad homogénea tienen un bajo riesgo de malignidad (72,73). Los criterios predictivos positivos de malignidad incluyen nódulos sólidos e hiperecoicos, la forma irregular, la ausencia de halo, ausencia de elementos quísticos y las calcificaciones. Cuando en el seno del nódulo se detectan microcalcificaciones, el riesgo de malignidad se incrementa hasta un 29%. Sin embargo, dado que el coloide puede dar una apariencia similar a microcalcificaciones, la mayoría de los casos corresponde a nódulos benignos. Sin embargo, en un estudio sólo el 64% de los nódulos malignos tenía patrones típicos de malignidad (74). Además los nódulos que se pueden identificar claramente como benignos por ecografía son raros, lo que limita la utilidad de la exploración ecográfica. Sí es útil para identificar los nódulos hipoecogénicos que deben someterse a PAAF, examinar el resto de la glándula y las regiones ganglionares y dirigir la punción de nódulos no palpables o inferiores al centímetro.

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA, RESONANCIA MAGNÉTICA

No proporcionan imágenes de mayor calidad del tiroides o de las adenopatías que las obtenidas mediante ecografía, por lo que no se emplean inicialmente a menos que se sospeche invasión de tráquea o mediastino. Sí son útiles en la localización de metástasis.

En el estudio inicial no se contemplan otras pruebas de imagen. Sin embargo, al evidenciarse persistencia o recidiva de enfermedad tras haberse realizado el tratamiento adecuado, la situación cambia. En estos casos resulta útil la realización de gammagrafía, ecografía, CT, RM e incluso la tomografía por emisión de positrones.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Esta técnica es especialmente útil cuando se objetiva persistencia de enfermedad (tiroglobulina elevada) sin evidencia de tejido tiroideo o metástasis. Esto suele ocurrir en relación con una desdiferenciación de la célula tumoral, ya que la capacidad de producir tiroglobulina se mantiene más tiempo que la capacidad de captar yodo en el proceso de desdiferenciación (75). No está indicada por su bajo rendimiento y alto coste para diferenciar nódulos tiroideos en benignos o malignos (76).

La técnica emplea como sustrato la F-18 fluorodesoxiglucosa, que penetra en las células mediante el transportador de glucosa, inicia la vía glucolítica siendo fosforilada pasando a fluorodesoxiglucosa-6-fosfato. Este metabolito queda atrapado en la célula al no seguir las habituales vías metabólicas. Las células tumorales presentan una glucólisis aumentada debido a un incremento en el transportador de membrana de la glucosa y al aumento de actividad de varias enzimas de la vía. Para cuantificar la captación de la glucosa se emplea el "standardized uptake value" (SUV) (77). A mayor valor, mayor grado de malignidad.

Sus valores de sensibilidad oscilan en los diferentes estudios entre el 70,5 y el 100% (78,79). En cuanto a especificidad se halló un valor nulo en diversos estudios ya que todos los pacientes estudiados presentaban lesiones tumorales y no había falsos negativos (80,81). En otros trabajos los valores oscilaron entre el 25 y el 100%.

En varios trabajos se ha observado que la realización de la prueba tras estimulación con TSH recombinante humana (TSHrh) es más eficaz en la detección de lesiones, mejorando su sensibilidad (82).

Carcinoma medular de tiroides

Una vez diagnosticado por PAAF está indicada la realización de ecografía o CT cervical para detectar afectación ganglionar. El CT establece de forma más precisa la relación del tumor con la vía aérea. También debe solicitarse radiografía de tórax para descartar metástasis pulmonares y ampliar el CT hasta tórax si se sospechan.

La gammagrafía con 11-In octreótido o 99m-Tc-DMSA no se emplea de rutina en la evaluación inicial, si bien puede ser útil en casos de recidiva donde no se localizan restos o metástasis con CT (83).

INCIDENTALOMAS

Con el amplio uso de técnicas de imagen se diagnostican nódulos tiroideos inicialmente de forma "accidental", que se remiten igualmente para estudio. Suelen descubrirse durante la realización de ecografía carotídea, ecografía de estudio en el hiperparatiroidismo, CT e incluso en PET realizado por otro motivo.

Existe controversia acerca de si deben evaluarse incidentalomas menores de 1,5 cm en ausencia de factores de riesgo para cáncer de tiroides (84). Sin embargo, muchos de los incidentalomas por PET son cáncer. En un estudio el 2,2% presentaba captación tiroidea, y un 27% resultó ser cáncer papilar de tiroides (85).

De los diagnosticados por ecografía se recomienda una actitud más conservadora con exámenes periódicos del cuello (84), aunque diversos estudios sugieren necesaria una actitud más agresiva, de manera que indican la realización de PAAF de nódulos sólidos hipoeoicos mayores o iguales a 1 cm (86,87).

MANEJO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Tras el diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides se procede a la intervención quirúrgica para resección del mismo. Posteriormente, la actuación dependerá de la estratificación de riesgo del cáncer. Las directrices de manejo han cambiado recientemente al establecerse que la tiroglobulina (TG) en ausencia de anticuerpos es el marcador más sensible y específico de enfermedad persistente o metástasis (88). También es relativamente reciente la introducción de la TSH recombinante para obtener la elevación de la TSH sin suspender el tratamiento hormonal. De este modo se valora la TG y se evidencia si hay persistencia de enfermedad o si el paciente ha entrado en remisión. Cada vez más se avalan los trabajos con TSHrh (89).

La actuación depende del riesgo en cada caso:

1. *Tumores de bajo riesgo*: no precisan más intervención terapéutica.
2. *Tumores de moderado-alto riesgo*: debe confirmarse la estratificación de riesgo tras la cirugía e informe histológico.

—Tras la cirugía y sin tratamiento hormonal sustitutivo (para obtener elevación de TSH) se valorarán las cifras de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina (AcTG) y se realizará rastreo con ¹³¹I con 2-4 mCi.

—Se administrará dosis ablativa de ¹³¹I según la estratificación postquirúrgica:

- 100 mCi si restos locales.
- Se suman 50-100 mCi si existen localizaciones regionales extratiroides.
- Se suma además 50-100 mCi si existen evidencias de metástasis a distancia.

—Se realiza rastreo tras dosis ablativa. Su resultado

es indicativo para la estratificación de riesgo en la siguiente actuación terapéutica (90).

—Se reinicia tratamiento con tiroxina sódica, de 3 a 5 días tras la dosis ablativa de radioyodo para obtener la supresión de la TSH ($< 0,1 \mu\text{U/ml}$ si moderado-alto riesgo y de $0,4$ a $2 \mu\text{U/ml}$ en bajo riesgo) (91).

SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO

A los 6 meses se valorará TG, AcTG, obteniendo TSH $> 25 \mu\text{U/ml}$ mediante:

1. TSHrh en tumores de bajo riesgo con rastreo negativo.

2. Retirando medicación (sustituyendo por T3) en tumores de alto riesgo.

—Si TG indetectable con AcTG negativos y TSH elevada se considera remisión.

—Si TG $> 2 \text{ ng/ml}$: tratamiento ablativo en función de resultados del primer rastreo postdosis, tras retirada de hormona tiroidea.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

1. Pacientes en remisión:

—Bajo riesgo: revisión a los 12 y 24 meses con TG tras TSHrh y ecografía de cuello. Posteriormente tiroglobulina anual en tratamiento con hormona tiroidea.

—Moderado-alto riesgo: TG tras TSHrh cada 2 años durante 8-10 años (91).

2. Pacientes que no están en remisión:

Cuando la TG permanece detectable o en tumores de riesgo moderado-alto se cuantificará la TG cada 3 meses en supresión, y se repite la dosis ablativa de ^{131}I tras retirada de T4 si el rastreo previo ha sido positivo

SITUACIÓN DE TG ELEVADA Y RASTREO NEGATIVO

La alta sensibilidad de la TG para establecer persistencia de tumor hace que sea necesario realizar exploraciones morfológicas para buscar el resto tiroideo o metástasis mediante ecografía, CT, RM o PET. Sus hallazgos se confirmarán con PAAF.

1. Si PAAF negativa y TG $< 10 \text{ ng/ml}$, con TSH elevada: seguimiento con TG y pruebas de imagen.

2. Si PAAF positiva o TG $> 10 \text{ ng/ml}$, con TSH elevada o normal:

—Cirugía si la lesión es extirpable.

—Dosis empírica de ^{131}I . Si el rastreo es negativo y desciende la TG se cuestiona dar nueva dosis. Si el rastreo es negativo pero la TG no desciende, radioterapia.

INDICACIONES DE REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (92,93)

—Recurrencia local y/o regional accesible sin riesgo de morbilidad grave.

—Masas mediastínicas que no captan ^{131}I .

—Metástasis pulmonar o costal única no captadora.

—Metástasis ósea de tamaño grande con riesgo de fractura patológica.

—Metástasis con riesgo de lesión medular.

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA

Lesiones locoregionales o metastásicas hipo o no captadoras que no tengan indicación quirúrgica o con resección incompleta.

CORRESPONDENCIA:

Miguel A. Rubio

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Clínico Universitario San Carlos

C/ Doctor Martín Lagos, s/n

28040 Madrid

e-mail: marubio@futurnet.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hedinger C, Williams ED, Sobón LH. Histological typing of thyroid tumours, 2nd ed, n 11. In International Histological Classification of Tumours, World Health Organization. New York: Springer-Verlag, 1988. p. 1-20.
- Rosai J, Carganio ML, Delellis RA. Tumors of the Thyroid Gland. Washington, DC: Armed Force Institute of Pathology, 1992.
- Rosai J. Thyroid gland. In Rosai J, ed. Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. St Louis: Mosby, 1996. p. 497-567.
- Solomon D. Fine needle spiration of the thyroid: an updt. Thyroid Today 1993; 16: 1.
- Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 545-76.
- Mc Conahey WM, Hay ID, Woolner LD, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. Mayo Clinic Proc 1986; 61: 978-96.
- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al. Ipsilateral lobectomy ver-

- sus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088-95.
8. Shah JP, Loree TR, Dharker D, et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992; 164: 658-61.
 9. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1996; 24: 761-801.
 10. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, et al. Invasive Hurtle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 851-5.
 11. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, et al. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 11-9.
 12. Gharib H, MccConahey WM, Tieg RD, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 934-40.
 13. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 265-73.
 14. Wohllk N, Cote GJ, Evans DB, et al. Applications of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 1-25.
 15. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 88: 1139-48.
 16. Pyke CM, Grant CS, Habermann TM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid : is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1992; 16: 604-9.
 17. Ron E. Thyroid cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. p. 1000-21.
 18. Fincham SM, Ugnat AM, Hill GB, Kreiger N, Mao Y. Is occupation a risk factor for thyroid cancer? Canadian cancer registries epidemiology research group. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 318-22.
 19. Memon A, Varghese A, Suresh A. Bening thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait. *Br J Cancer* 2002; 86: 1745-50.
 20. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 525-47.
 21. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Gulie C, Duruz G, et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 1991; 27: 85-8.
 22. Takahashi T, Schoemaker MJ, Trott KR, Simon SL, Fujimori K, Nakashima N, et al. The relationship of thyroid cancer with radiation exposure from nuclear weapon testing in the Marshall Islands. *J Epidemiol* 2003; 13: 99-107.
 23. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L. Occupational exposures and thyroid cancer: results of a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 345-9.
 24. Carstensen JM, Wingren G, Hatscheck T, Fredriksson M, Noorlind-Brage H, Axelson O. Occupational risks of thyroid cancer: data from the Swedish cancer-environment register, 1961-1979. *Am J Ind Med* 1990; 18: 535-40.
 25. Wingren G, Hatscheck T, Axelson O. Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol* 1993; 3: 89-94.
 26. Wingren G, Hallquist A, Degerman A, Hardell L. Occupation and female papillary cancer of the thyroid. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 294-7.
 27. Sathiakumar N, Delzell E, Rodu B, Beall C, Myers S. Cancer incidence among employees at a petrochemical research facility. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 166-74.
 28. Divine BJ, Barron V. Texaco mortality study: III. A cohort study of producing and pipeline workers. *Am J Ind Med* 1987; 11: 189-202.
 29. Polednak AP. Thyroid tumors and thyroid function in women exposed to internal and external radiation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1986; 7: 53-64.
 30. Mallin K, McCann K, D'Aloisio A, Freels S, Piorowski J, Dimos J, et al. Cohort mortality study of capacitor manufacturing workers, 1944-2000. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 565-76.
 31. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39: 215-22.
 32. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathological type. *Int J Cancer* 1996; 65: 13-9.
 33. Huszno B, Szybinski Z, Przybylik-Mazurek E, Stachura J, Trofimiuk M, Buziak-Bereza M, et al. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (Supl. 2): 71-6.
 34. Bossett C, Negri E, Kolonel L, Ron E, Franceschi S, Preston-Martin S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 765-75.
 35. Markaki I, Linos D, Linos A. The influence of dietary patterns on the development of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1912-9.
 36. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mark WJ, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 583-95.
 37. Blum M, Rothschild M. Improved nonoperative diagnosis of the solitary «cold» thyroid nodule: surgical resection based on risk factors and three months of suppression. *JAMA* 1980; 243: 242-5.
 38. Piromalli D, Martelli G, del Prato I, et al. The role of fine needle aspiration in diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol* 1992; 50: 247-50.
 39. Feld S, Garcia M, Baskin HJ, et al. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Pract* 1996; 2: 78-84.
 40. Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999; 9: 579.
 41. Einhorn J, Franzen S. Thin-needle biopsy in the diagnosis of Thyroid disease. *Acta Radiol* 1962; 58: 321.
 42. Mair S, Dunbar F, Becker PJ, Plessis WD. Fine needle cytology: Is aspiration suction necessary? *Acta Cytologica* 1989; 33: 809.
 43. Soderström N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952; 144: 237.
 44. Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 535.
 45. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4089.
 46. McHenry CR, Walfish P, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993; 59: 415.
 47. Lucas A, Llatjos M, Salinas I, et al. Fine-needle aspiration cytology of benign thyroid disease. Value of re-aspiration. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 677.
 48. Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, et al. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg* 1994; 18: 495.
 49. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy (FNAB) in the preoperative selection of "cold" thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67: 2137.
 50. Jayaram G. Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule. Profile of 308 cases with histologic correlation. *Acta Cytol* 1985; 29: 967.
 51. Anderson JB, Webb AJ. Fine needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. *Br J Surg* 1987; 74: 292.
 52. Gershengorn MC, McClung MR, Chu EW, et al. Fine-needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1977; 87: 265.
 53. Nishiyama RH, Bigos ST, Goldfarb WB, et al. The efficacy of simultaneous fine-needle aspiration and large-needle biopsy of

- the thyroid gland. *Acta Cytol* 1985; 29: 967.
54. Rosen IB, Wallace C, Strawbridge HG, Walfish PG. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 90: 747.
 55. Henry JF, Denizot A, Porcelli A, et al. Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of thyroid nodules. *World J Surg* 1994; 18: 529.
 56. De Micco C, Vasko V, García S, et al. Fine-needle aspiration of thyroid follicular neoplasm: diagnostic use of thyroid peroxidase immunocytochemistry with monoclonal antibody 47. *Surgery* 1994; 116: 1031.
 57. Gasbarri A, Martegani MP, del Prete F, et al. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3494.
 58. Martins L, Matsuo SE, Ebina KN, et al. Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4806.
 59. Specht MC, Tucker ON, Hoesover M, et al. Cyclooxygenase-2 expression in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 358.
 60. Ravinsky E, Safneck JR. Differentiation of Hashimoto's thyroiditis from thyroid neoplasms in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1988; 32: 854.
 61. Watts NB. Carcinoma metastatic to the thyroid: prevalence and diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Am J Med Sci* 1987; 293: 13.
 62. Lasser A, Rothman JG, Calamia VJ. Renal-cell carcinoma metastatic to the thyroid. Aspiration cytology and histologic findings. *Acta Cytologica* 1985; 29: 856.
 63. Steinberg M, Cavalieri RR, Choy S. Uptake of technetium 99-pertechnetate in a primary thyroid carcinoma: need for caution in evaluating nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31: 81.
 64. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96: 221.
 65. Nelson RL, Wahner HW, Gorman CA. Rectilinear thyroid scanning as a predictor of malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 41.
 66. Hoving J, Piers A, Vermey A, Oosterhuis JW. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodules in recurrent hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med* 1981; 6: 131.
 67. Hayes FG, Sheahan K, Heffernan A. Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goiter. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 366.
 68. Ashcraft MW, van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3: 297.
 69. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, et al. Thyroid imaging: comparison of high-resolution real time ultrasound and computer tomography. *Radiology* 1984; 153: 145.
 70. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, et al. Very high frequency ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 87-90.
 71. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 696.
 72. Leisner B. Ultrasound evaluation of thyroid diseases. *Horm Res* 1987; 26: 33-41.
 73. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985; 155: 187-91.
 74. Seya A, Oeda T, Terano T, et al. Comparative studies on fine needle aspiration cytology with ultrasound scanning in the assessment of thyroid nodule. *Jpn J Med* 1990; 29: 478-80.
 75. Schlüter B, Bohulavitzki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of 18F-FDG-PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001; 42: 71-6.
 76. García L, Balsa MA, Mitjavila M. PET en tumores de cabeza y cuello. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. *PET en oncología*. Madrid: Nova Sidonia Oncología-Hematología, 2002. p. 171-87.
 77. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991; 32: 1485-90.
 78. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SDJ, Akhurst T, Finn RD, et al. (18F)-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2291-302.
 79. Jadear H, McDougall IR, Segall GM. Evaluation of suspected recurrent papillary thyroid carcinoma with (18F)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Comm* 1998; 19: 547-54.
 80. Stokkel MPM, de Klerk JHM, Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF, van Rijk PP. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1606-9.
 81. Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid* 1999; 9: 797-804.
 82. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 91-5.
 83. Berna L, Cabezas R, Mora J, et al. 111_in-Octreotide and 99mTc(v)-dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 1995; 144: 339.
 84. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226.
 85. Kang KW, Kim SK, Kang HS, et al. Prevalence and risk of cancer of local thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4100.
 86. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 989.
 87. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 21.
 88. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *JCEM* 2003; 88 (4): 1433-41.
 89. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic Iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *JCEM* 2002; 87 (4): 1490-8.
 90. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
 91. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 105-12.
 92. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *NCCN Practice Guidelines for Thyroid Cancer*, 2000.
 93. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Practice* 2001; 7: 203-20.

Tratamiento quimioterápico en el cáncer de tiroides

T. SAMPEDRO, J. A. GARCÍA SÁENZ, J. SASTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

El cáncer de tiroides es un tumor poco frecuente, aunque constituye la principal neoplasia endocrina. Los tumores diferenciados son los más frecuentes y en ellos se alcanzan tasas de supervivencia a los 10 años del 90%. La cirugía es el tratamiento de elección, siendo complementada frecuentemente con tratamiento con radioyodo. La radioterapia se emplea tras resecciones incompletas, recaídas locales o tumores refractarios, sola o en combinación con agentes citotóxicos, especialmente en tumores indiferenciados. La quimioterapia es en general poco eficaz, siendo la adriamicina y el cisplatino los agentes más utilizados, solos o en combinación, para el tratamiento de la enfermedad diseminada. La baja incidencia de estos tumores dificulta el desarrollo de nuevas drogas dentro de ensayos clínicos. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico como el gefitinib, inductores de apoptosis como la lovastatina e inhibidores del c-kit como el mesilato de imatinib están hoy en día en desarrollo para esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma. Tiroides. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los cánceres de tiroides son los tumores endocrinos malignos más frecuentes, aunque su incidencia es baja y constituyen alrededor del 1% de todas las neoplasias. En los exámenes de autopsia se encuentra un cáncer de tiroides oculto en el 3% y cáncer microscópico papilar en el 10% de los individuos que fallecen por otras causas. La incidencia prevista en Estados Unidos para el año 2005 es de aproximadamente 25.000 casos. Casi el 80% se desarrolla en mujeres, para quienes constituye la 8ª neoplasia más frecuente (1). La forma de presentación más común es la de un

ABSTRACT

Although it represents the most common endocrine neoplasia, cancer of the thyroid gland is an uncommon tumor. Well differentiated tumors are the most frequent and in this subgroup of patients overall 10-year survival rates raises up to 90%. Surgical resection constitute the main therapeutic approach, which is usually combine with radioiodine therapy. External beam radiation may be used after incomplete resection, local relapse or refractory to radioiodine tumors. It can be employed alone or in combination with cytotoxic agents, mainly in poorly-differentiated or anaplastic cancers. In general, efficacy of chemotherapy is poor. The best chemotherapeutic agents are doxorubicin and cisplatin, that can be used as single-agent therapy or in combination. The low incidence of theses tumors makes difficult the development of new drugs inside clinical trials. Nevertheless, molecular targeted therapies such as EGFR receptor inhibitors (Gefitinib), proapoptotic agents (Lovastatin) or c-kit inhibitor Imatinib mesylate are now being tested.

KEY WORDS: Carcinoma. Thyroid. Chemotherapy.

nódulo tiroideo único, aunque en ocasiones se acompaña de infiltración ganglionar locorregional al diagnóstico. Las metástasis de otras neoplasias en el tiroides son poco frecuentes. El cáncer de tiroides se asocia a unas tasas de recurrencia y muerte del 30 y el 10% respectivamente. Los tumores diferenciados alcanzan tasas de supervivencia a los 10 años del 94%. En la práctica clínica existen deficiencias en cuanto al manejo de este tipo de tumores, tanto en relación con la cirugía como en el manejo del tratamiento médico. Este hecho sugiere la necesidad de implementar protocolos y guías de actuación adecuados (2).

HISTORIA NATURAL Y CARCINOGENESIS

Los diferentes tipos de cáncer de tiroides varían ampliamente en su tasa de crecimiento y además esta no permanece estable durante su desarrollo, con lo cual es prácticamente imposible predecir cuándo se produjo la transformación maligna. En los carcinomas diferenciados de tiroides el crecimiento puede ser tan lento que incluso no produzcan síntomas clínicos durante la vida del sujeto, siendo descubiertos *post-mortem* (3).

Según la estirpe celular desde la que se origine el carcinoma tiroideo, distinguimos los siguientes tipos (4):

1. Tumores de origen folicular:
 - Diferenciados:
 - Papilar.
 - Folicular.
 - Tumor de las células de Hurthle.
 - Indiferenciados o anaplásicos.
2. Tumores de origen extrafolicular:
 - Medulares o parafooliculares.
 - Linfomas.
 - Sarcomas.
 - Epidermoides.
 - Otros.

La mayoría de los tumores de la glándula tiroides son de origen folicular. El carcinoma papilar es de crecimiento lento, acompañándose con frecuencia de multifocalidad (30-40%) y afectación linfática regional (50%). Hay variantes de carcinoma papilar con mal pronóstico, tales como de células grandes, células columnares y esclerosantes difusos. El carcinoma folicular es un tumor de crecimiento lento y de buen pronóstico si el tamaño es inferior a 4 cm. Es rara la afectación ganglionar, pero es causa de muerte con más frecuencia. Los tumores de células de Hurthle derivan de células foliculares y, aunque se han considerado variantes de las neoplasias foliculares, hoy se reconoce que las células de Hurthle se asocian con otros tumores y procesos patológicos de la glándula tiroides. La distinción entre neoplasia benigna y maligna de esta variante anatomopatológica es similar a la de los adenomas y carcinomas de células foliculares, y se basa en la presencia o ausencia de invasión vascular o de la cápsula.

Los tumores anaplásicos han pasado de ser frecuentes tumores tiroideos a constituir sólo del 2,7 al 8% de los casos, debido en parte a la profilaxis con yodo del bocio endémico. Se consideran entre los más letales de los tumores humanos, con una supervivencia media tras el diagnóstico de tan sólo cuatro o cinco meses. Están compuestos de células fusiformes, de células gigantes o de una combinación de ambas, y pueden representar una desdiferenciación o transformación de neoplasias bien diferenciadas.

Los tumores medulares de tiroides derivan de las células C de la glándula tiroides y secretan calcitonina. También pueden secretar, aunque con mucha menos frecuencia, ACTH, serotonina, mucina y melanina.

Los linfomas que se originan en el tiroides constituyen menos del 1% de los tumores tiroideos y se tratan habitualmente de linfomas no Hodgkin. Predominan en mujeres y frecuentemente existe historia previa de hipo-

tiroidismo secundario a tiroiditis autoinmune. Se acompañan de linfadenopatía cervical en un 20-35% de los casos. Otros tumores linfoproliferativos más infrecuentes que pueden tener origen en el tiroides son la enfermedad de Hodgkin y el plasmocitoma (5).

FACTORES PRONÓSTICOS

En los cánceres tiroideos bien diferenciados la edad al diagnóstico es, probablemente, la variable pronóstica más importante, siendo claramente favorable para los varones por debajo de los 40 años, o las mujeres menores de 50 años.

Existen varias clasificaciones que pretenden diferenciar los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado de alto y bajo riesgo. Entre ellas destaca la de AMES (Tabla I) en la que se tiene en cuenta la edad, la presencia o no de metástasis, la extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea y el tamaño del tumor. Otras clasificaciones posteriores incluyen como factores pronósticos la presencia de aneuploidía, el grado de diferenciación histológica y que la resección quirúrgica haya sido o no completa. En el caso del carcinoma medular de tiroides parece que el estadio y los niveles de calcitonina tras la cirugía son las variables que más afectan a la supervivencia (1).

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE AMES
(basada en la edad, metástasis, extensión del tumor y la edad)

	<i>Riesgo bajo</i> (1,8% mortalidad)	<i>Riesgo alto</i> (46% mortalidad)
<i>Edad</i>	Varón < 41, mujer < 51	Varón > 40, mujer > 50
<i>Metástasis</i>	No	Sí
<i>Extensión</i>	Intratiroideo o con invasión capsular mínima	Extratiroideo o con invasión capsular mayor
<i>Tamaño</i>	< 5 cm	> 5 cm

Riesgo bajo:

Edad de bajo riesgo y ausencia de metástasis
Edad de alto riesgo sin otros factores adversos

Riesgo alto:

Presencia de metástasis
Edad de alto riesgo y otro factor adverso

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

CARCINOMA PAPILAR Y FOLICULAR

La cirugía es el tratamiento de elección en el carcinoma diferenciado de tiroides. Sin embargo, la extensión de la misma se debe individualizar en función del riesgo de recaída.

La supresión de TSH después de la cirugía es aconsejable debido a que esta hormona estimula el crecimiento de la mayoría de los tumores papilares y foliculares. Disminuye la tasa de recaídas y aumenta el intervalo libre de progresión y la supervivencia global (6). El objetivo es conseguir niveles indetectables de TSH, para lo cual se administran dosis altas de tiroxina (200-220 microgramos diarios). A continuación la dosis de tiroxina se disminuye para mantener al enfermo eutiroideo y se mantiene de por vida.

El Iodo¹³¹ se administra a las seis semanas de la cirugía y tiene como finalidad (7):

1. Eliminar el tejido tiroideo normal residual capaz de impedir la visualización del tejido tiroideo tumoral al hacer una gammagrafía con Iodo¹³¹ y, por otro lado, contribuir a que la tiroglobulina sérica sea utilizada como marcador en el seguimiento de estos pacientes.

2. Estimar la presencia de áreas residuales tiroideas o presencia de enfermedad metastásica.

3. Disminuir la tasa de recaídas locales y a distancia en pacientes de alto riesgo.

Hay discrepancias en cuanto a las dosis de radioiodo a utilizar para la ablación del remanente tiroideo, aunque en varios estudios se sugieren ventajas terapéuticas para las altas dosis (100 mCi vs. 50 mCi). En los tumores tiroideos que no captan Iodo¹³¹, esta terapéutica no es útil. Para mejorar la captación del radioisótopo en el tiroides residual se intenta provocar un cierto grado de hipotiroidismo que estimule la secreción de TSH y se sigue una dieta baja en yodo las dos semanas previas a la terapia ablativa. Una vez concluido el tratamiento con I¹³¹ se continúa el tratamiento supresor de TSH iniciado tras la cirugía (5).

La radioterapia externa está indicada si no se evidencia captación de I¹³¹ en el tumor remanente tras la cirugía. Nunca supe a la resección quirúrgica y debe extirparse toda la enfermedad macroscópica que sea posible, incluso realizando una segunda intervención. También puede administrarse en pacientes con tumores mayores de 4 cm o con invasión de tejidos adyacentes, asociado a la cirugía, al tratamiento con yodo radiactivo y al tratamiento supresor.

En ocasiones este tipo de tumores puede diseminarse, perdiendo la capacidad de captar radioyodo, siendo diagnosticados únicamente por su manifestación clínica o pruebas de imagen sensibles (Rx, TC, ultrasonido, RNM, PET). Esto ocurre especialmente en pacientes con carcinoma de células de Hurthle o variantes concretas de carcinomas foliculares o papilares, siendo necesario recurrir a tratamientos sistémicos.

La quimioterapia en este tipo de tumores es por lo general poco eficaz. En monoterapia, el agente más eficaz es la adriamicina, a dosis de 60-75 mg/m² cada 3 semanas, con tasas de respuestas parciales en torno al 30-45%, pero de corta duración y ausencia de respuestas completas (8). Otros quimioterápicos como el etopósido no han demostrado ser más eficaces en monoterapia (9). Los resultados preliminares de un ensayo en fase II con talidomida en monoterapia en pacientes con carcinoma papilar o folicular de tiroides resistente a tratamiento con radioyodo y con metástasis a distancia

sugieren que pudiera tener cierta actividad antitumoral (10).

Dada la baja incidencia del cáncer de tiroides, resulta muy difícil desarrollar ensayos clínicos randomizados que permitan extraer conclusiones sobre si la monoquimioterapia es superior a la poli-quimioterapia, o cuales son los esquemas de administración y dosis más adecuados. El grupo ECOG realizó un ensayo fase III publicado en el año 1985 por Shimaoka y cols., donde se comparaba el empleo de doxorubicina en monoterapia vs. doxorubicina + cisplatino en pacientes con carcinoma avanzado de tiroides, con resultados a favor de la terapia combinada obteniéndose 26% de respuestas objetivas, 5 de ellas completas, frente a un 17% de respuestas objetivas en el brazo de monoquimioterapia. Otros esquemas de combinación empleados han sido doxorubicina + cisplatino + bleomicina o doxorubicina + cisplatino + vindesina (11).

Santini y cols. publicaron en 2002 un estudio realizado sobre 14 pacientes con cáncer pobremente diferenciado de tiroides tratado con carboplatino y epirrubicina en el contexto de una elevación de los niveles séricos de TSH, ya fuera por administración exógena o por estimulación fisiológica. Dicho trabajo sugiere que el incremento del metabolismo de las células tiroideas por acción de la tirotropina puede mejorar la respuesta a la quimioterapia con carboplatino y epirrubicina al lograrse, tras 6 ciclos de 4-6 semanas, 1 respuesta completa, 5 respuestas parciales y 7 estabilizaciones de la enfermedad (12).

En tumores irresecables resistentes a yodo radiactivo, se ha utilizado radioterapia externa hiperfraccionada asociada a adriamicina, con índices de respuestas mayores del 80%, aunque de corta duración, y raras remisiones completas. Algunos grupos administran radioterapia intraoperatoria en pacientes con carcinomas tiroideos pobremente diferenciados, no anaplásicos y localmente avanzados, para mejorar el control local (13).

Los carcinomas tiroideos suelen estar hipervascularizados y expresan niveles elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), una de las moléculas pro-angiogénicas más potentes (14). Por este motivo, se está investigando la posibilidad de incorporar factores antiangiogénicos en el tratamiento quimioterápico. Asimismo, el efecto antiangiogénico podría verse incrementado al combinarse con otros quimioterápicos. En un ensayo fase I con SU5416 (semaxanib) y paclitaxel, realizado con 12 pacientes diagnosticados de carcinoma de tiroides metastático, se observó un beneficio clínico en una tercera parte de ellos, aunque se evidenció un aumento en la incidencia de fenómenos tromboembólicos en estos pacientes (15).

En algunos casos de tumores diferenciados de tiroides se ha estudiado *in vitro* si el ácido retinoico aumenta la expresión del transportador sodio-yodo y su utilidad terapéutica. En un estudio realizado por Simon y cols., en 4 de cada 10 pacientes tratados con ácido 13-cis-retinoico a dosis de 1,5 mg/kg durante 6 semanas la captación de radioyodo era mayor (16). En el estudio publicado recientemente por Elisei y cols., el ácido trans-retinoico parece inhibir en parte el crecimiento de

las células tumorales del tiroides *in vitro*, sin capacidad aparente para reducir la expresión de genes específicos tiroideos, así como para aumentar la captación de yodo (17). También se han llevado a cabo trabajos con el agente FR901228, depsipéptido que aumenta *in vitro* la expresión del gen para el transportador sodio-yodo. Están en marcha asimismo ensayos fase I y II, y aunque existe evidencia de respuesta en algunos casos de linfoma de células T aún no se ha demostrado su eficacia en el cáncer de tiroides (18,19).

Otro agente antineoplásico cuya eficacia está siendo estudiada es el sorafenib, también conocido como BAY 439006 o Raf-1 (Raf kinasa), pero aún no se han publicado los resultados del ensayo fase II para cáncer de tiroides localmente avanzado, metastático o recurrente. Por último, se ha intentado con poco éxito el empleo de un inhibidor de la matriz de metaloproteinasas, el marimastato, en la embolización de las metástasis de cáncer de tiroides.

CARCINOMA ANAPLÁSICO

El carcinoma anaplásico de tiroides debe ser tratado quirúrgicamente siempre que sea técnicamente posible, si bien la mayoría de los tumores no son resecables en el momento del diagnóstico.

La radioterapia por sí sola no es capaz de controlar la enfermedad, ya que la mayoría de los enfermos desarrollan enfermedad sistémica. Dentro de la tendencia actual al empleo conjunto de quimioterapia más radioterapia concomitante, el INC ha aplicado a pacientes con cáncer indiferenciado metastático de tiroides una modalidad de tratamiento combinando la radioterapia con doxorubicina 10 mg/m² administrada 90 minutos antes de la primera sesión de radioterapia externa y posteriormente de forma semanal, junto con un fraccionamiento de 1,6 Gy 2 veces al día durante 3 días a la semana y un total de 6 semanas. Los resultados en términos de supervivencia son superiores a los controles históricos, alcanzando una media de supervivencia de 12 meses frente a 4,5. Los mejores respondedores son los que presentan metástasis pulmonares (20).

Aunque se han empleado todo tipo de tratamientos en el cáncer anaplásico de tiroides, apenas se dispone de estudios randomizados prospectivos, y muchos de los datos disponibles son casos aislados o series muy cortas.

Tratamiento en monoterapia

En monoterapia el fármaco más empleado tradicionalmente ha sido la doxorubicina, con escasos resultados (21,22). Se estima que en el mejor de los casos las respuestas no superan el 20%. En el estudio publicado por Samonigg y cols., realizado sobre 8 pacientes con un análogo de la doxorubicina, la aclarubicina, se observó una tasa de respuestas similares y un perfil de toxicidad más favorable (23).

Uno de los fármacos más estudiado últimamente es el paclitaxel. En el estudio llevado a cabo por el grupo CATCHIT se emplearon a dosis de 120-140 mg/m² en infusión continua de 96 horas cada 3 semanas en un total de 20 pacientes, observándose una tasa de respuestas del 53% (24). Algunos autores, sin embargo, recomiendan el empleo de paclitaxel a dosis de 175 mg/m² en pauta semanal, con una semana de descanso tras 3 semanas de tratamiento, teniendo en cuenta la farmacocinética del fármaco y las pautas empleadas en otros tipos de tumores.

Otras drogas empleadas con escaso beneficio han sido el metotrexate, cisplatino, etopósido y bleomicina (25).

Quimioterapia combinada

La mayoría de los esquemas incluyen combinaciones de doxorubicina. Se han publicado varios ensayos con combinaciones de cisplatino, con tasas de respuestas variables entre un 10 y un 33%. Otras combinaciones publicadas son las siguientes (26,27):

- Bleomicina + doxorubicina + cisplatino.
- Doxorubicina + vincristina + bleomicina.
- Cisplatino + mitoxantrone + viscristina.
- Bleomicina + ciclofosfamida + 5-FU.

Nuevos fármacos

Uno de los más estudiados en los últimos meses es el CA4P (Combretastatina A4 fosfato). Es un profármaco que induce la apoptosis de las células endoteliales disminuyendo así el grado de vascularización del tumor, aunque su mecanismo último de acción es desconocido (28). Dowlati y cols. publicaron en el año 2002 un ensayo fase I con CA4P en 25 pacientes diagnosticados de algún tumor sólido en estadio avanzado. 5 de ellos presentaban cáncer de tiroides, y en uno de ellos se evidenció una respuesta completa tras 8 ciclos de tratamiento (29).

La gemicitabina en monoterapia ha dado resultados significativos *in vitro*, pero el empleo en la práctica clínica en combinación con vinorelbina no ha demostrado su eficacia (30,31). Otra molécula sobre la que se ha trabajado últimamente es la manumicina, inhibidora de la enzima farnesiltransferasa. Se ha analizado su eficacia asociándose al paclitaxel, sin lograr mejores tasas de respuestas y aumentando sin embargo su toxicidad (32).

Parece existir una relación entre la falta de expresión de la proteína supresora de tumor p-53 y la transformación de los tumores diferenciados de tiroides en tumores anaplásicos. Algunos estudios sugieren que la expresión de esta proteína disminuye el potencial maligno del tumor anaplásico, mejorando asimismo la eficacia de los agentes quimioterápicos (33-35). Dentro de las terapias génicas, una de las que ha demostrado resultados *in vitro* es la basada en el empleo de un adenovirus (HSV-TK) como transportador del gen promotor de la tiroglobulina y factor-1 de transcripción tiroidea, junto a la

administración de un antirretroviral como el ganciclovir (36).

La evidencia del efecto antiproliferativo del gefitinib (Iressa®) como inhibidor de la actividad tirosinquinasa del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha llevado a la puesta en marcha de un ensayo en fase II para pacientes con cáncer de tiroides metastático o localmente avanzado resistente a tratamiento con yodo cuyos resultados no han sido publicados (37). Por último, se está investigando la actividad de la lovastatina como inductor de apoptosis y favorecedor de la diferenciación de las células del cáncer anaplásico de tiroides, así como el papel del mesilato de imatinib (Glivec®) en este tipo de pacientes (38,39).

Terapia combinada

La terapia combinada con cirugía, radioterapia y quimioterapia puede tener un impacto importante en la supervivencia de los pacientes con cáncer anaplásico de tiroides. Se han descrito múltiples protocolos que incluyen diferentes esquemas de quimioterapia con dosis variables de radioterapia y diversos abordajes quirúrgicos (40,41). Algunos de los resultados más interesantes al respecto hasta el momento son:

—Un ensayo publicado por Tennvall y cols. en el año 2002 con 33 pacientes diagnosticados de cáncer anaplásico de tiroides operados con resección tumoral completa, que recibieron radioterapia fraccionada y quimioterapia con doxorubicina. 4 de ellos presentaron una supervivencia libre de enfermedad superior a 2 años (42).

—En otra serie de 33 pacientes publicada por Haigh y cols., 26 de ellos fueron operados quirúrgicamente, con una resección completa en 8 casos. Posteriormente, recibieron quimioterapia y radioterapia, logrando una supervivencia superior a 2 años en 4 pacientes (43).

—Existe otro ensayo que demuestra la eficacia de la quimioterapia adyuvante, con 30 pacientes diagnosticados de cáncer anaplásico de tiroides, 26 de ellos con extensión extracapsular y 18 de ellos con metástasis linfáticas. Tras tratamiento con cirugía, radiación hiperfraccionada y la combinación de doxorubicina con cisplatino, 19 de todos los pacientes presentaron una respuesta completa a nivel local. Tras una mediana de seguimiento de 45 meses, 7 de ellos (23%) se encontraban libres de enfermedad (44).

Aunque se precisa de ensayos randomizados para demostrar el beneficio de la quimioterapia adyuvante, los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores. Los datos referidos en la literatura apoyan el hecho de que la cirugía del tumor primario en el caso de tumores pequeños junto a terapia adyuvante multimodal se acompaña por lo general de un mejor pronóstico. Por lo tanto y hasta el momento actual, la terapia agresiva multimodal parece ser la mejor alternativa para estos pacientes, aunque la pauta de quimioterapia más eficaz y el esquema de combinación más apropiados están aún por determinar.

CARCINOMA MEDULAR

En el tratamiento del carcinoma medular de tiroides es indispensable descartar en primer lugar su origen hereditario, lo que ocurre hasta en el 25% de los casos, asociándose concretamente a síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN-2A y MEN-2B). El tratamiento inicial del carcinoma medular de tiroides es quirúrgico mediante tiroidectomía total, tanto en las formas esporádicas como familiares, debido a la alta frecuencia de afectación difusa y bilateral. La radioterapia externa a dosis de 50 Gy ha demostrado utilidad en tumores inoperables con finalidad paliativa consiguiendo en ocasiones estabilizaciones duraderas y reduciendo las recurrencias cervicales en pacientes con niveles elevados de calcitonina tras la cirugía. El tratamiento de la enfermedad avanzada es fundamentalmente paliativo y dirigido al control de los síntomas de la enfermedad.

Quimioterapia citotóxica

El esquema más empleado ha sido el de doxorubicina a dosis de 60-75 mg/m² cada 3 semanas, o 15 g/m² en pauta semanal, con menos de un 40% de respuestas, siendo estas de corta duración. Otros fármacos empleados, con escaso éxito, son la aclarubicina, mitoxantrone y estreptozotocina (8,45).

La dacarbacina ha sido aplicada en combinación con 5FU, demostrando una eficacia relativa, logrando respuestas parciales en un 50% de los casos (46) y algún caso de respuesta completa (45). En un estudio publicado por Schlumberger y cols., en el que se empleaba doxorubicina + estreptozotocina alternando con 5 FU + dacarbacina en 20 pacientes con carcinoma medular de tiroides, se evidenciaron 3 respuestas parciales y estabilización de la enfermedad tras 51 meses en 10 pacientes (47). Un resultado similar se observó al alternar dacarbacina + 5 FU con estreptozotocina + 5 FU, observándose 3 respuestas parciales y 11 casos de estabilización de la enfermedad dentro de un grupo de 20 pacientes (48).

En un estudio publicado por Nelkin y cols. en 2001 con modelos animales, se empleó una combinación de doxorubicina con combretastatina A-4 fosfato, demostrándose una actividad antitumoral significativa. Por último, también se ha sugerido la actividad antitumoral del irinotecan en el cáncer medular de tiroides, aunque aún se precisa de ensayos clínicos para demostrar su eficacia.

Modificadores de la respuesta biológica

Se ha utilizado interferón alfa en monoterapia y en combinación con análogos de la somatostatina en un reducido número de pacientes con cáncer medular de tiroides. De un grupo de 20 pacientes tratados con IFN, sólo uno logró una respuesta completa de 11 meses de duración, y dos pacientes presentaron respuesta biológica parcial, con descenso de las cifras séricas de calcito-

nina y CEA, sin cambio en el tamaño de las metástasis. Los síntomas, sin embargo, mejoraron hasta en un 64% (49,50).

El empleo de dosis altas de octreótido también parece ser útil en la mejoría de la sintomatología, aunque es discutible su capacidad para disminuir las cifras de calcitonina sérica (51,52). En un estudio publicado por Lupoli y cols. sobre una serie de 8 pacientes tratados con IFN-alfa 2b junto a octreótido, en más de la mitad de los casos se presenció un descenso en las cifras de calcitonina, sin efecto en el tamaño tumoral, aunque sí mejora de la diarrea y otros síntomas clínicos (53). En otra serie de 7 pacientes tratados con lanreotide (una inyección semanal cada 2 semanas) e interferón alfa se demostró mejoría de síntomas en 6 de ellos (54). Finalmente en el estudio recientemente publicado por Vainas y cols. se plantea la combinación de octreótido con quimioterapia y radioterapia, mejorando las tasas de supervivencia (55).

En el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2ª (MEN 2A) se produce una mutación en el protooncogén RET, concretamente en el residuo 634 de cisteína, provocando una fosforilación anómala de la tirosina. Se han llevado a cabo estudios con la RPI-1 (arylidene-2-indolinone), pequeña molécula inhibidora de esta fosforilación, que parece tener un futuro prometedor como diana terapéutica del cáncer medular de tiroides hereditario y del cáncer papilar de tiroides asociado a alteraciones en el gen RET-PTC1 (56).

INMUNOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE TIROIDES

Aunque aún no se han llevado a cabo ensayos definitivos, se está investigando el empleo de anticuerpos asociados a radioisótopos y vacunas que puedan abrir nuevas vías en el tratamiento del carcinoma de tiroides.

En el caso del carcinoma medular, la sobreexpresión de CEA ha llevado a la elaboración de anticuerpos monoclonales anti-CEA marcados con radioisótopos como una forma de inmuno-radioterapia. Un estudio realizado en ratones por Behr y cols. combinó doxorubicina con anticuerpos monoclonales anti-CEA marcados con I¹³¹, con posterior trasplante de médula ósea, logrando una tasa de curaciones del 85% (57). En otro estudio publicado por Zhang y cols. en 1997 se emplearon anticuerpos monoclonales anti-calcitonina, logrando cierto grado de apoptosis y alteraciones del ciclo celular (58). Este mismo grupo científico realizó asimismo en 1998 otro trabajo en ratones con cáncer medular

de tiroides, demostrándose que la inyección de células alteradas molecularmente para estimular la producción de interleukina-2 desencadenaba una respuesta inmunológica mediada por células T y células NK con actividad antitumoral (59).

ESTUDIOS PRELIMINARES EN HUMANOS

Se han llevado a cabo algunos estudios en los que se han empleado distintos tipos de anticuerpos monoclonales anti-CEA, marcados con I¹³¹ (por ejemplo NP-4 y MN-14), demostrándose cierto efecto antitumoral con una duración de hasta 26 meses (60,61). Por último, existe una nueva vía de investigación que analiza el efecto de las células dendríticas como células presentadoras de antígeno capaces de desarrollar una respuesta inmunológica dependiente de células T con efecto antitumoral (62,63).

CONCLUSIONES

El cáncer primario de tiroides es una neoplasia poco frecuente con un comportamiento y un pronóstico variables según el subtipo histológico. El tratamiento curativo lo constituyen fundamentalmente la cirugía y el I¹³¹, con un alto porcentaje de éxito. La radioterapia y la quimioterapia tienen utilidad cuando la cirugía resulta insuficiente, o ante la presencia de recaídas locales o sistémicas. Las combinaciones de fármacos han demostrado mejores resultados que los esquemas de monoterapia, siendo los quimioterápicos más empleados la doxorubicina y el paclitaxel. En los últimos años se han investigado nuevas vías de tratamiento combinado, así como fármacos dirigidos contra dianas moleculares específicas. A pesar de la baja incidencia de este tipo de tumores, se precisa de nuevos ensayos clínicos para mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad y progresión de estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Teresa Sampedro
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Thyroid Carcinoma Guidelines, 2005. www.NCCN.org
2. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. An audit of management of differentiated thyroid cancer in specialist and non-specialist clinic settings. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 719-23.
3. Ottino A, Pianzola HM, Castelletto RH. Occult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. *Cancer* 1989; 64: 547-51.

4. Fonseca E, Cruz JJ. Historia natural del cáncer de tiroides. *Rev Cancer* 1999; 13: 205-11.
5. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 1502-19.
6. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
7. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
8. 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: 2155-60.
9. Jereb B, Stjernsward J, Lowhagen T. Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid. A study of treatment and prognosis. *Cancer* 1975; 35: 1293-5.
10. Ain KB, Lee C, Williams K. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive papillary and follicular thyroid carcinomas and medullary thyroid carcinomas: preliminary results. *Cancer Invest* 2002; 21 (Supl. 1): 38.
11. Scherubl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116: 21-3.
12. Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4160-5.
13. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-11.
14. Belletti B, Ferraro P, Arra C, Baldassarre G, Bruni P, Staibano S, et al. Modulation of in vivo growth of thyroid tumor-derived cell lines by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene. *Oncogene* 1999; 18: 4860-9.
15. Cooney MM, Tserng KY, Makar V, McPeak RJ, Ingalls ST, Dowlati A, et al. A phase IB clinical and pharmacokinetic study of the angiogenesis inhibitor SU5416 and paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 295-300.
16. Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Roher HD. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 13-5.
17. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Ciampi R, Molinaro E, Piampani P, et al. All-trans-retinoic acid treatment inhibits the growth of retinoic acid receptor beta messenger ribonucleic acid expressing thyroid cancer cell lines but does not reinduce the expression of thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2403-11.
18. Kitazono M, Robey R, Zhan Z, Sarlis NJ, Skarulis MC, Aikou T. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na(+)/I(-) symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3430-5.
19. Furuya F, Shimura H, Suzuki H, Taki K, Ohta K, Haraguchi K, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinology* 2004; 145: 2865-75.
20. Oaknin A, Pérez Pérez M, Pérez Carrión R. Quimioterapia del cáncer de tiroides. *Rev Cáncer* 1990; 13: 225-8.
21. Gottlieb JA, Hill CS Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974; 290: 193-7.
22. Gottlieb JA, Hill CS Jr, Ibanez ML, Clark RL. Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer* 1972; 30: 848-53.
23. Samonigg H, Hossfeld DK, Spehn J, Fill H, Leb G. Aclarubicin in advanced thyroid cancer: a phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1271-5.
24. 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: 587-94.
25. Leaf AN, Wolf BC, Kirkwood JM, Haselow RE. Phase II study of etoposide (VP-16) in patients with thyroid cancer with no prior chemotherapy: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1385). *Med Oncol* 2000; 17: 47-51.
26. De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 475-80.
27. Bukowski RM, Brown L, Weick JK, Groppe CW, Purvis J. Combination chemotherapy of metastatic thyroid cancer. Phase II study. *Am J Clin Oncol* 1983; 6: 579-81.
28. Wallin G, Lundell G, Tennvall J. Anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93: 272-7.
29. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petros WP, Stratford M, Jesberger J, et al. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 3408-16.
30. Ringel MD, Greenberg M, Chen X, Hayre N, Suzuki K, Priebe D. Cytotoxic activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *Thyroid* 2000; 10: 865-9.
31. Voigt W, Bulankin A, Muller T, Schoeber C, Grothey A, Hoang-Vu C, et al. Schedule-dependent antagonism of gemcitabine and cisplatin in human anaplastic thyroid cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2087-93.
32. Yeung SC, Xu G, Pan J, Christgen M, Bamiagis A. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. *Cancer Res* 2000; 60: 650-6.
33. Farid NR. P53 mutations in thyroid carcinoma: tidings from an old foe. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 536-45.
34. Blagosklonny MV, Giannakakou P, Wojtowicz M, Romanova LY, Ain KB, Bates SE. Effects of p53-expressing adenovirus on the chemosensitivity and differentiation of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2516-22.
35. Nagayama Y, Yokoi H, Takeda K, Hasegawa M, Nishihara E, Namba H. Adenovirus-mediated tumor suppressor p53 gene therapy for anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4081-6.
36. Shimura H, Suzuki H, Miyazaki A, Furuya F, Ohta K, Haraguchi K. Transcriptional activation of the thyroglobulin promoter directing suicide gene expression by thyroid transcription factor-1 in thyroid cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3640-6.
37. Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, Younes MN, Doan D, Yigitbasi OG. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8594-602.
38. Podtcheko A, Ohtsuru A, Tsuda S, Namba H, Saenko V, Nakashima M. The selective tyrosine kinase inhibitor, STI571, inhibits growth of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1889-96.
39. Dziba JM, Ain KB. Imatinib mesylate (gleevec; STI571) monotherapy is ineffective in suppressing human anaplastic thyroid carcinoma cell growth in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2127-35.
40. Tallroth E, Tallin G, Lundell G, Lowhagen T, Einhorn J. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1428-31.
41. Serrano M, Monroy C, Rodríguez-García JL, Pais JR, Fernández-Garrido M. The combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *An Med Interna* 1994; 11: 288-90.
42. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002; 86: 1848-53.
43. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001; 91: 2335-42.

44. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1137-43.
45. Petursson SR. Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil. *Cancer* 1988; 62: 1899-903.
46. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 763-5.
47. Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 1995; 71: 363-5.
48. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 2000; 83: 715-8.
49. Bajetta E, Zilembo N, di Bartolomeo M, di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1993; 72: 3099-105.
50. Biesma B, Willemse PH, Mulder NH, Verschueren RC, Kema IP, de Bruijn HW, et al. Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *Br J Cancer* 1992; 66: 850-5.
51. Mahler C, Verhelst J, de Longueville M, Harris A. Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 261-9.
52. Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, Siame-Mouro C, Guliana JM, Charpentier G, et al. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration in 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 183-6.
53. Lupoli G, Cacone E, Arlotta F, Vitale G, Celentano L, Salvatore M, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide. *Cancer* 1996; 78: 1114-8.
54. Vitale G, Tagliaferri P, Caraglia M, Rampone E, Ciccarelli A, Bianco AR, et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 983-8.
55. Vainas I, Drimonitis A, Boudina M, Kaprara A, Iakovou I, Salem N. The therapeutic value of SST-A octreotide alone or with adjuvant treatment in patients with advanced medullary thyroid carcinoma and positive (111)In-octreotide scan. *Hell J Nucl Med* 2005; 8: 43-7.
56. Cuccuru G, Lanzi C, Cassinelli G, Pratesi G, Tortoreto M, Petrangolini G, et al. Cellular effects and antitumor activity of RET inhibitor RPI-1 on MEN2A-associated medullary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1006-14.
57. Behr TM, Wulst E, Radetzky S, Blumenthal RD, Dunn RM, Gratz S, et al. Improved treatment of medullary thyroid cancer in a nude mouse model by combined radioimmunotherapy: doxorubicin potentiates the therapeutic efficacy of radiolabeled antibodies in a radioresistant tumor type. *Cancer Res* 1997; 57: 5309-19.
58. Zhang R, DeGroot LJ. A monoclonal antibody against rat calcitonin inhibits the growth of a rat medullary thyroid carcinoma cell line in vitro. *Endocrinology* 1997; 138: 1697-703.
59. Zhang R, Minemura K, DeGroot LJ. Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by a replication-defective adenovirus transducing murine interleukin-2. *Endocrinology* 1998; 139: 601-8.
60. Bardies M, Bardet S, Faivre-Chauvet A, Peltier P, Douillard JY, Mahe M, et al. Bispecific antibody and iodine-131-labeled bivalent hapten dosimetry in patients with medullary thyroid or small-cell lung cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 1853-9.
61. Juweid ME, Hajjar G, Stein R, Sharkey RM, Herskovic T, Swayne LC, et al. Initial experience with high-dose radioimmunotherapy of metastatic medullary thyroid cancer using 131I-MN-14 F(ab)2 anti-carcinoembryonic antigen MAb and AHSCR. *J Nucl Med* 2000; 41: 93-103.
62. Bachleitner-Hofmann T, Stift A, Friedl J, Pfragner R, Radelbauer K, Dubsy P, et al. Stimulation of autologous antitumor T-cell responses against medullary thyroid carcinoma using tumor lysate-pulsed dendritic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1098-104.
63. Schott M, Seissler J, Lettmann M, Fouxon V, Scherbaum WA, Feldkamp J. Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4965-9.

Tratamiento del cáncer anaplásico de tiroides

J. TENNVALL, G. LUNDELL¹, G. WALLIN²

Departamento de Oncología. Hospital Universitario de Lund, Suecia. Departamentos de ¹Radiumhemmet y ²Cirugía. Hospital Universitario de Karolinska. Estocolmo, Suecia

RESUMEN

Los carcinomas anaplásicos de tiroides (CAT) están entre los cánceres más agresivos, con una mediana de supervivencia de 3-6 meses. Antiguamente, la muerte por CAT solía deberse al crecimiento local y producirse, fundamentalmente, por asfixia. Debe hacerse todo lo posible por controlar el tumor primario, mejorando así la calidad del resto de la vida. Desde hace 30 años se han venido usando distintos tratamientos combinados, incluidos la radioterapia, los fármacos citostáticos y la cirugía, en los casos factibles.

En nuestro último régimen combinado, 22 pacientes se trataron con radioterapia hiperfraccionada a dosis de 1,6 Gy x 2, hasta una dosis objetivo total de 46 Gy, en el preoperatorio, 20 mg de doxorubicina administrados por la vía intravenosa semanalmente y cirugía a las 2-3 semanas de haber finalizado la radioterapia. Se operó a diecisiete de estos 22 pacientes, no presentando recurrencias locales ninguno de los 17.

El reto futuro es el tratamiento de las metástasis a distancia. Se recomiendan los nuevos agentes quimioterapéuticos y las nuevas modalidades, como los inhibidores de la angiogénesis.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma anaplásico de tiroides. Radioterapia. Fármacos citostáticos. Cirugía.

ABSTRACT

Anaplastic thyroid carcinomas (ATC), is among the most aggressive cancers with a median survival time of 3-6 months. Death from ATC was earlier seen because of local growth and mainly suffocation. Every effort should be made to control the primary tumor and thereby improve the quality of remaining life. Different treatment combinations have been used since 30 years including radiotherapy, cytostatic drugs and surgery when feasible.

In our latest combined regimen, 22 patients were treated with hyperfractionated radiotherapy 1.6 Gy x 2 to a total target dose of 46 Gy given preoperatively, 20 mg doxorubicin was administered intravenously weekly and surgery was carried out 2-3 weeks after radiotherapy was ended. Seventeen of these 22 patients were operated upon and none of these 17 patients got a local recurrence.

The future challenge is the treatment of distant metastases. New chemotherapeutic agents and new modalities such as inhibitors of angiogenesis are advocated.

KEY WORDS: Anaplastic thyroid carcinomas. Radiotherapy. Cytostatic drugs. Surgery.

INTRODUCCIÓN

Al contrario que los carcinomas tiroideos diferenciados, los carcinomas anaplásicos (de células gigantes) de tiroides (CAT) tienen un pronóstico infausto, con una mediana de supervivencia de 3 a 6 meses tras el diagnóstico (1-3). Se trata de una enfermedad local y sistémicamente agresiva en la que sólo se observa un pronóstico mejor en unos pocos casos de tumores pequeños confinados en el tiroides (2,4).

EL CAT es poco frecuente y supone menos del 5% de todos los carcinomas de tiroides (5,6). Los estudios epidemiológicos actuales indican que el CAT ha disminuido (2), lo que podría tener que ver en parte con la profilaxis mediante yodo y la reducción del bocio endémico, así como con los tratamientos más agresivos del bocio de larga evolución (7).

La mayoría de los pacientes con CAT han muerto hasta hace poco a causa de la invasión local incontrolada del tumor y principalmente de ahogamiento (4,8). El

CAT es una enfermedad de las personas de edad, teniendo la mayoría de los pacientes más de 60 años (2,9-11). En consecuencia, el tratamiento ha de verse influido por las afecciones asociadas a la edad avanzada. Por otra parte, aunque es muy raro que pueda curarse un paciente con CAT, debe hacerse todo lo posible para controlar el tumor primario, al objeto de mejorar la calidad de la vida restante.

En el momento del diagnóstico, casi todos los pacientes presentan una masa tiroidea que crece rápidamente. Esta masa es normalmente el principal motivo de que el paciente acuda con premura a la consulta. Otros síntomas presentes en el momento del diagnóstico, normalmente en relación con el crecimiento local del tumor, son la disnea, la disfagia, el dolor local y la ronquera. La duración de los síntomas antes del diagnóstico suele ser muy corta. El tumor se extiende por los tejidos de alrededor, principalmente. Incluso cuando ya se observan metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico, el crecimiento local sigue siendo el problema predominante en estos enfermos.

La biopsia quirúrgica retrasa el inicio del tratamiento de los pacientes con CAT a causa de la mala cicatrización de la herida quirúrgica, y en algunos casos incluso estimula el crecimiento tumoral (12-14). Además, la biopsia abierta de sólo una parte de un tiroides agrandado podría no resultar diagnóstica en caso de que existiera al mismo tiempo un bocio nodular o un carcinoma bien diferenciado. El diagnóstico sí puede hacerse en cambio mediante biopsias de aspiración con aguja fina (15,16), que no son nocivas ni resultan problemáticas para el paciente. El diagnóstico citológico de este tumor maligno de alto grado no suele ser difícil para un citólogo titulado (15,16). Esta técnica conduce a un diagnóstico rápido, y el tratamiento puede comenzar normalmente en nuestra clínica ese mismo día o al día siguiente. En unos pocos pacientes con diagnóstico incierto debe realizarse además una inmunohistoquímica. Es especialmente importante descartar los linfomas primarios del tiroides (diagnosticados a menudo anteriormente como carcinomas tiroideos anaplásicos de células pequeñas), que tienen un pronóstico mucho mejor (17).

CONTROL LOCAL DEL TUMOR

La cirugía primaria del CAT es una cuestión incierta y controvertida a causa de la invasividad macroscópica y el mal pronóstico de la enfermedad. Podría justificarse en unos cuantos casos si se pudiera reseca la afectación cervical y mediastínica con una morbilidad razonable, evitando sobre todo la obstrucción de la vía respiratoria superior (18). Erradicar el tumor resulta en estos casos difícil de conseguir. En una serie de 43 pacientes con metástasis a distancia se observó que en sólo uno se había podido extirpar prácticamente todo el tumor durante la tiroidectomía primaria (19). Debe evitarse la traqueotomía profiláctica, ya que podría potenciar el crecimiento tumoral local y retrasar la cicatrización (14).

En 32 enfermos de CAT tratados con traqueotomías (de las que el 45% fue para prevenir complicaciones respiratorias) la supervivencia fue significativamente menor (2 meses frente a 5 meses) que la de 45 pacientes que no se sometieron a traqueotomía. Muchos de los pacientes tuvieron complicaciones locales a nivel de la herida que se consideró que habían retrasado la radioterapia postoperatoria durante mucho tiempo (20).

A veces pueden encontrarse focos de CAT en pacientes operados de carcinoma tiroideo diferenciado o de bocio. Estos pacientes tienen un pronóstico mejor. A veces se les incluye en los análisis retrospectivos, lo que mejora el pronóstico falsamente.

La radioterapia primaria del CAT, en solitario, no tiene mucho éxito, ya que estos grandes tumores son relativamente resistentes en comparación con otros tumores sólidos malignos. Casi nunca se consigue el control local de la lesión primaria (el cuello y el mediastino superior) con las dosis de radiación de 60-65 Gy convencionalmente fraccionadas (8). La radioterapia hiperfraccionada puede reducir la reacción precoz en los tejidos normales (21,22). Como el CAT es tumor de crecimiento rápido, podría ser importante reducir el "tiempo global de tratamiento" acelerando el fraccionamiento de la pauta de radioterapia, disminuyendo así la oportunidad de repoblación de las células tumorales durante el ciclo de tratamiento (22).

PAUTAS DE TRATAMIENTO MULTIMODALES

Utilizadas en solitario, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia rara vez resultan suficientes para controlar la enfermedad (1,23), aunque una combinación de estas modalidades podría al menos mejorar el control local (23,24). El porqué de la combinación de la radio y la quimioterapia es que, como la toxicidad de estas modalidades no es totalmente superponible, podría obtenerse un mayor efecto tumoricida (25).

Pautas empleadas

La primera vez que tuvo éxito un control local del CAT mediante radioterapia y quimioterapia concomitante (5-fluoruracilo y ciclofosfamida) fue publicada en 1973 por Wallgren y Norin (26). En 1974 se comunicó el éxito de una combinación de dactomicina y radioterapia en una serie pequeña (27). Sin embargo, cuando se amplió este material (1) y se incluyeron casos más avanzados, no se observó que esta quimioterapia adicional tuviera ningún efecto beneficioso. Simpson (28) publicó una completa regresión tumoral local en 6 de 14 pacientes que habían recibido radioterapia hiperfraccionada (1 Gy x 2) hasta una dosis total de 36 Gy en combinación con distintas pautas citostáticas (normalmente, doxorubicina). Resultados más prometedores fueron publicados algunos años más tarde por Kim y Leeper (29), que utilizaron doxorubicina (1,6 Gy dos veces al día, tres días a la semana, hasta los 57,6 Gy). De los nueve pacientes, ocho presentaron remisiones comple-

tas. En 1987, Kim y Leeper (30) comunicaron que 19 pacientes habían recibido el mismo tratamiento y que el 84% había alcanzado una remisión completa. Sin embargo, estos pacientes eran más jóvenes de lo esperado para tener un CAT (mediana de edad de 60 años), los tumores eran más bien pequeños y ninguno presentaba enfermedad diseminada al inicio del tratamiento.

Nuestra propia experiencia se remonta a principios de los 70. Desde entonces, en el Radiumhemmet de Estocolmo y el Departmento de Oncología del Hospital Universitario de Lund se han utilizado diferentes pautas terapéuticas (Tabla I). Desde 1980 se han venido utilizando las mismas pautas en ambos centros oncológicos, agrupándose los materiales de los enfermos antes de valorar las pautas utilizadas. Casi todos los pacientes diagnosticados de CAT en Estocolmo y el sur de Suecia se derivan e ingresan en estos dos centros oncológicos. Así, en los materiales de nuestros pacientes no existe ningún fenómeno obvio de selección.

TABLA I

DISTINTAS PAUTAS USADAS PARA TRATAR EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES (Desde 1980 se agruparon los materiales de los pacientes de Lund y Estocolmo)

Estocolmo	Lund	N.º de pacientes	
Periodo	Periodo		
1971-73	—	n = 8	RT + metotrexato (12)
1973-75	1973-75	n = 9; 8	RT + BCF* (12 y 31, resp.)
—	1975-79	n = 5	RT + BCF* + cirugía** (32)
1975-83	1980-83	n = 25	RT H. + BCF + cirugía** (33)
1984-88 (A)	1984-88	n = 16	RT H. + doxorubicin + surgery** (11)
1988-93 (B)	1988-93	n = 17	RTAH (1,3 Gy x 2/d) + doxorubicina + cirugía (11)
1994-99 (C)	1994-99	n = 22	RTAH preop. sólo (1,6 Gy x 2/d) + doxorubicina + cirugía (36)

*La bleomicina no se usó en Lund durante 1973-79;

**Cirugía si factible; RT = radioterapia; H = hiperfraccionada; RTAH = RT acelerada hiperfraccionada; BCF = bleomicina + Sendoxan® + 5-fluorouracilo.

Los números de referencia se citan entre paréntesis.

Al principio, en el Radiumhemmet se emplearon quimioterapias con un solo fármaco en combinación con radioterapia simultánea (Tabla I). De los ocho pacientes tratados con metotrexato y radioterapia (2 Gy, una fracción al día hasta 30-40 Gy), siete presentaron una remisión transitoria pero objetiva. Como esta combinación producía marcados efectos secundarios en todos los pacientes, el metotrexato se sustituyó por BCF (bleomicina, 5 mg/día; ciclofosfamida, 200 mg/día; 5-fluorouracilo, 500 mg cada dos días). Esta combinación resultó

menos tóxica. Siete de nueve pacientes tuvieron una remisión completa o parcial. De estos nueve pacientes, uno fue operado tras terminar el tratamiento combinado. El enfermo seguía con vida 20 años después.

El mismo régimen, salvo la bleomicina (CF, es decir, la pauta propuesta por Wallgren y Norin), se utilizó en Lund entre 1973 y 1975 (Tabla I). Este régimen se utilizó en 8 pacientes (31) y detuvo el crecimiento local en 6, aunque al final todos los enfermos menos uno murieron por falta de respuesta local. Al añadir a esta pauta la cirugía citorreductora (32), 4 de 5 pacientes alcanzaron el control local, aunque murieron por diseminación de la enfermedad. Efectivamente, la cirugía citorreductora es capaz de extirpar la gran masa tumoral necrótica, lo que puede mejorar la eficacia de las otras modalidades terapéuticas (24,32).

En un estudio realizado en nuestras instituciones, presentado por Werner y cols. (33) y revisado por Ekman y cols. (13), la pauta BCF se administró pre y postoperatoriamente, y la radioterapia se cambió a dos fracciones al día. Tras el primer ciclo de radioterapia (30 Gy), las zonas reseables del tumor se extirparon en una intervención citorreductora. Sin embargo, si la cirugía se consideraba imposible, se aplicaba un segundo ciclo de radioterapia en el plazo de 3 semanas. La radioterapia se administró en el preoperatorio a una dosis diana de 30 Gy en 3 semanas, y en el postoperatorio a una dosis de otros 16 Gy en 1,5 semanas, lo que da una dosis diana total de 46 Gy. Se administró dos veces al día, siendo la dosis diana de 1 Gy por fracción, con un intervalo mínimo de 6 horas. En el volumen a irradiar se incluyeron los ganglios cervicales y el mediastino superior. Sólo el 36% (9/25) de los pacientes murió por falta de respuesta local. Tres pacientes se curaron tras un seguimiento de 6 años sin ninguna recurrencia. Sin embargo, varios de estos pacientes padecieron marcados efectos tóxicos (epitelitis o ulceraciones mucosas en la boca y la garganta), que produjeron interrupciones del tratamiento.

Como el CAT suele afectar a las personas de edad avanzada, debe aceptarse un cierto compromiso entre la eficacia y la toxicidad. Las pautas citostáticas agresivas con planteamientos multimodales no son probablemente viables (24). El citostático más efectivo y más utilizado frente a los carcinomas de tiroides es la doxorubicina (13). La combinación de doxorubicina y radiación resulta sinérgica en las células tumorales de los mamíferos cuando se utilizan dosis bajas de este citostático (< 0,15 mg/kg) (34). El mecanismo responsable del efecto radiosensibilizador de la doxorubicina es aún objeto de especulación (35). Por consiguiente, se utilizó el tratamiento recomendado por Kim y Leeper en 1983 (29), sustituyéndose la pauta BCF por adriamicina, administrada una vez a la semana 1-2 horas antes de la primera sesión de radioterapia. Entre 1984 y 1999, hemos tratado prospectivamente a 55 pacientes consecutivos con CAT mediante una pauta combinada de radioterapia hiperfraccionada, doxorubicina y, en los casos posibles, cirugía (36).

La radioterapia se administró durante 5 días a la semana. Hasta 1988, la fracción diaria fue de 1,0 Gy x 2 [Pro-

toloco A, y entre 1989 y 1992, de 1,3 Gy x 2 (Protocolo B) (Tennvall, 1994)] (11). A partir de entonces se administraron 1,6 Gy x 2 (Protocolo C) (36) (Tabla II) (Fig. 1). La radioterapia se administró hasta una dosis total de 46 Gy, de los que 30 Gy se administraron preoperatoriamente en los dos primeros protocolos (A & B), mientras que en el tercer protocolo (C) se administró toda la dosis antes de la operación. Como la radioterapia era acelerada, el intervalo mínimo de 6 h entre cada dos fracciones era aún más importante para prevenir la mielopatía de la

médula espinal (37,38). Por lo demás, el tratamiento fue idéntico. Se administraron 20 mg de doxorubicina intravenosa a la semana. La cirugía fue posible en 40 pacientes. Ningún paciente dejó de cumplir el protocolo por razones de toxicidad. La muerte se atribuyó a falta de respuesta local en sólo 13 casos (24%). Cinco pacientes (9%) "sobrevivieron" más de 2 años. No se observaron signos de recurrencia local en 33 pacientes (60%): 5/16 pacientes en el Protocolo A, 11/17 pacientes en el Protocolo B y 17/22 pacientes en el Protocolo C ($p = 0,017$). En los 40 pacientes sometidos a cirugía adicional, no se observaron signos de recurrencia local en 5/9 pacientes, 11/14 pacientes y 17/17 pacientes, respectivamente ($p = 0,005$). Por otra parte, dos pacientes del Protocolo A que tenían metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico no se sometieron a cirugía y fallecieron finalmente por falta de respuesta local.

El principal objetivo de evitar que los pacientes con CAT muriesen de asfixia a causa de la invasión tumoral local se alcanzó con el Protocolo C, lo que también coincide con nuestras actuales recomendaciones de tratamiento local. El actual tratamiento multimodal del CAT parece factible y efectivo aunque el paciente sea de edad avanzada y la enfermedad esté avanzada localmente. Hubo una correlación significativamente positiva entre la radioterapia acelerada y el control tumoral local. Ninguno de los 17 pacientes del Protocolo C, es decir, de los tratados con la radioterapia más acelerada e hiperfraccionada y posterior cirugía, presentó restos tumorales o recurrencias a nivel local.

La cirugía macroscópicamente radical es prerequisite de la curación local, pues los 33 pacientes que no mostraron signos de crecimiento ni de restos tumorales a nivel local se sometieron a cirugía radical. Parece que la cirugía no necesita ser microscópicamente radical, ya que sólo 3 cumplían este criterio: uno en el Protocolo A y dos en el Protocolo B. Una posible alternativa a la dosis de radiación preoperatoria de 46 Gy sería una dosis de 68-70 Gy con el mismo fraccionamiento (1,6 Gy x 2) pero sin la operación posterior. Probablemente, esta alternativa no sería factible en esta población de pacientes ancianos y, además, la erradicación de los grandes tumores de tiroides sería probablemente menos efectiva que con la actual estrategia multimodal (39).

TABLA II

CARCINOMA ANAPLÁSICO TIROIDEO DE CÉLULAS GIGANTES. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y EXTENSIÓN DEL TUMOR AL INICIO DEL TRATAMIENTO EN LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN LOS HOSPITALES KAROLINSKA Y UNIVERSTARIO DE LUND DURANTE 1984-1999 (36)	
N.º de pacientes	55
Sexo (V/M)	17/38
Edad: mediana	76
Edad: intervalo	46-94
Enfermedad: limitada al cuello	38
Enfermedad: diseminada (= pulmón)	17
Crecimiento extratiroideo (T4, UICC)	51
Tumor intratiroideo grande (pT3)	4
Parálisis de cuerdas vocales	18
Volumen tumoral estimado:	
< 50 cm ³	12
50-200 cm ³	22
> 200 cm ³	21

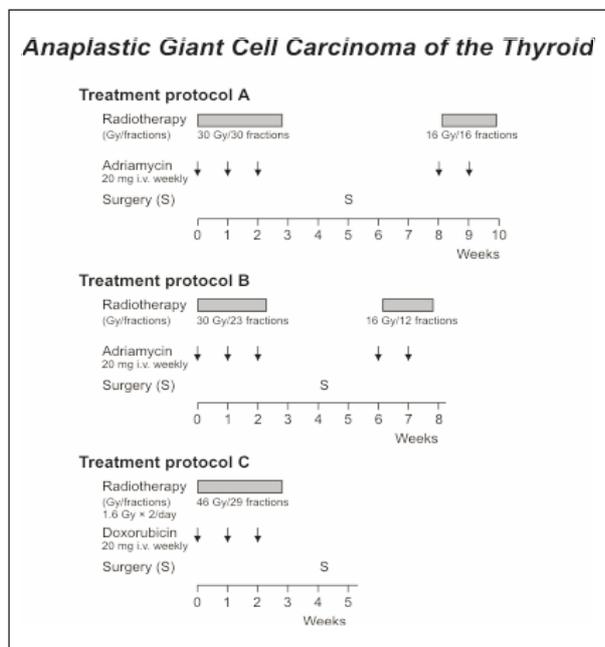


Fig. 1. Protocolo terapéutico de tres protocolos consecutivos A, B y C (36). Nuestras actuales recomendaciones para el tratamiento local se ciñen al protocolo C. (Permiso de reutilización recibido de Nature Publishing Group).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Varios estudios han señalado que el CAT es relativamente resistente a la quimioterapia. No se observó ninguna respuesta de las metástasis a distancia ni en nuestro reciente estudio (36), ni en otro estudio en el que se emplearon doxorubicina (60 mg/m²), cisplatino (90 mg/m²) y radiación local (24). Así, el uso de una pauta citostática más agresiva no se justifica en los abordajes multimodales, excepto quizá en personas de menor edad con buen estado general al terminar el tratamiento local. Tal estrategia no comprometería la terminación del tratamiento local, aunque, no obstante, entraría en conflicto con el inicio del tratamiento sistémico mientras las metástasis son aún pequeñas o invisibles.

Una serie de ensayos *in vitro* realizados con CAT de 14 pacientes demostró quimiorresistencia a doxorubicina, etopósido, cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida en la mayoría de los tumores (40). La relativa inefectividad de los agentes antineoplásicos en el CAT sugiere que habría uno o más mecanismos celulares que intervendrían activamente en esta resistencia a la quimioterapia (3,41). Aparte de explicar el fracaso de la quimioterapia sistémica, estos mecanismos podrían representar buenas dianas susceptibles de inactivación con el fin de restablecer la respuesta clínica a las quimioterapias habituales (3).

Aunque aún no se ha encontrado ninguna forma de quimioterapia que mejore la supervivencia, ni que ejerza algún efecto sustancial sobre las metástasis desarrolladas, deben probarse nuevos agentes quimioterápicos (3). Se ha observado recientemente que el paclitaxel resulta activo tanto contra las líneas celulares del tumor como contra los xenoinjertos tumorales (42). Además, un estudio en fase 2 de paclitaxel, administrado de forma continua durante 96 horas cada tres semanas, ha mostrado un 50% de remisiones objetivas (43).

En el futuro, las nuevas modalidades, como los inhibidores de la angiogénesis, podrían resultar herramientas también útiles para controlar el crecimiento del CAT (44). Un paciente con CAT que ya había agotado todas las pautas terapéuticas conocidas frente a esta enfermedad respondió completamente a la combreastatina (*Oxigene*) en monoterapia. El paciente lleva más de 36 meses libre de enfermedad (45). Este hallazgo ha dado pie al inicio de un nuevo protocolo con combreastatina para el CAT en EE.UU. La combreastatina también ha demostrado poseer una importante citotoxicidad, comparable a la del paclitaxel, frente a las líneas celulares del CAT, efecto que resultó mucho más duradero que el del paclitaxel en dos líneas celulares (46). Sin embargo, al crecer, los tumores comienzan a producir una amplia variedad de moléculas angiogénicas. Por lo tanto, si sólo se bloquea una molécula, los tumores pueden cambiar a otra (47). Es por ello que podría necesitarse una combinación de anticuerpos e inhibidores.

Cada vez hay más pruebas de que la extirpación del tumor altera el crecimiento de la enfermedad residual mínima responsable del crecimiento perioperatorio (14). Estos factores pueden clasificarse *grosso modo* en diseminación de las células tumorales, inmunosupresión

postoperatoria y crecimiento acelerado del tumor residual a través de, por ejemplo, una reducción de la apoptosis y el cambio angiogénico. Como el riesgo de los pacientes parece ser máximo durante el periodo postoperatorio inmediato, esto podría suponer una ventana de oportunidad terapéutica en la que podrían utilizarse los nuevos paradigmas destinados a reducir el crecimiento tumoral perioperatorio.

Una gran proporción de pacientes con CAT han padecido bocio multinodular durante muchos años. A menudo se encuentra un carcinoma diferenciado de tiroides adyacente al CAT o incluido en él. La cuestión de si todos o algunos de los CAT se desarrollan del carcinoma diferenciado de tiroides sigue sin estar clara. Varios autores han propuesto una tumorigénesis de múltiples pasos (48,49), pero esta hipótesis aún no se ha probado definitivamente. En el futuro, una de las tareas fundamentales consistirá en identificar marcadores genéticos en los carcinomas papilares y foliculares de tiroides finalmente predisuestos a la desdiferenciación anaplásica. Actualmente, también se está considerando la terapia génica en relación con el cotransportador de sodio y yodo (NIS) para los carcinomas indiferenciados de tiroides, con el objetivo último de posibilitar el tratamiento con yodo radiactivo (50,51). Para poder ser efectivo, sin embargo, el tratamiento con yodo radiactivo precisa algo más que un gen hNIS funcional. Debe haber una expresión suficiente de receptores de TSH y de la maquinaria de transducción de señales, para poder amplificar la expresión del hNIS al aumentar los niveles de TSH. Además, la falta de organificación del yodo radiactivo compromete el tiempo de estancia del ¹³¹I en las células del carcinoma tiroideo, permitiendo el reflujo de dicho yodo radiactivo y haciendo que la administración de radiación sea insuficiente (50,52).

CORRESPONDENCIA:

Jan Tennvall
 Assoc. Prof., MD, PhD Dept. of Oncology
 University Hospital
 SE-221 85 Lund, Suecia
 Fax: +46-46-18 81 43
 e-mail: Jan.Tennvall@onk.lu.se

BIBLIOGRAFÍA

1. Aldinger KA, Saaman NA, Ibanez M, Hill CS Jr. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978; 41: 2267.
2. Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A 24 -year experience. *Head Neck* 1995; 17: 41- 7.
3. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998; 9: 715-26.
4. Jereb B, Stjernswärd J, Löwhagen T. Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid: a study of treatment and prognosis. *Cancer* 1975; 35: 1293-5.
5. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen S, Glatte E. Incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1985. *APMIS* 1990; 98: 549-58.
6. Mazzaferri EL. Undifferentiated thyroid carcinoma and unusual thyroid malignancies. En: Mazzaferri EL, Saaman NA, editors. *Endocrine tumors*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993. p. 378-98.
7. Demeter JG, de Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991; 100: 956-61.
8. Junor EJ, Paul J, Nicholas SR. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 83-8.

9. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 51-8.
10. Nilsson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomgren H, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland- treatment and survival during 25 years. *World J Surg* 1998; 22: 725-30.
11. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, et al. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. *Cancer* 1994; 74: 1348-54.
12. Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Löwhagen T, Einhorn J. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1428-31.
13. Ekman E, Lundell G, Tennvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *The Otolaryngologic Clinics of North America* 1990; 23: 523-7.
14. Coffey JC, Wang JH, Smith MJF, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol* 2003; 4: 760-8.
15. Löwhagen T, Willems JS, Lundell G, Sundblad R, Granberg PO. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 61-73.
16. Åkerman M, Tennvall J, Biörklund A, Mårtensson H, Möller T. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytol* 1985; 29: 850-5.
17. Tennvall J, Cavallin-Ståhl E, Åkerman M. Primary localized non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: a retrospective clinicopathological review. *Eur J Sur Oncol* 1987; 13: 297-307.
18. Loré JM Jr. Surgery for advanced thyroid malignancy. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 1295-319.
19. Levendag PC, DePorre PMZR, van PuttenWLJ. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1993; 26: 125-8.
20. Höfling T, Meyerbier H, Buhr H. Stellenwert der tracheotomie in der behandlung des respiratorischen notfalls beim anaplastischen schilddrusenkarzinom. *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102: 264-6.
21. Thames HD, Peters LJ, Rodney WH, Fletcher GH. Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 9: 127-38.
22. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985; 55: 2086-95.
23. Venkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66: 321-30.
24. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, Couette JE, Droz JP. Combination Therapy for Anaplastic Giant Cell Thyroid Carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 564-6.
25. Wendt TG, Chucholowski M, Hartensein R, Rohloff R, Willich N. Sequential chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 12: 397-9.
26. Wallgren A, Norin T. Combined chemotherapy and radiation therapy in spindle and giant cell carcinoma of the thyroid gland. Report of a case. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973; 12: 17-20.
27. Rogers JD, Lindberg RD, Hill CS Jr, Gehan EG. Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid: a different therapeutic approach. *Cancer* 1974; 34: 1328-32.
28. Simpson WJ. Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach. *Can J Surg* 1980; 23: 25-7.
29. Kim JH, Leeper RD. Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination Adriamycin and radiation therapy. A new approach. *Cancer* 1983; 52: 954-7.
30. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372-5.
31. Andersson T, Biörklund A, Landberg T, Åkerman M, Aspegren K, Ingemansson S. Combined therapy for undifferentiated giant and spindle cell carcinoma of the thyroid. *Acta Otolaryngol* 1977; 83: 372-7.
32. Tennvall J, Andersson T, Biörklund A, Ingemansson S, Landberg T, Åkerman M. Undifferentiated giant and spindle cell carcinoma of the thyroid. Report on two combined treatment modalities. *Acta Radiol Oncol* 1979; 18: 408-16.
33. Werner B, Abele J, Alveryd A, Biörklund A, Franzén S, Granberg PO, et al. Multimodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *World J Surg* 1984; 8: 64-70.
34. Byfield JE, Lynch M, Kulhanian F, Chan PYM. Cellular effects of combined Adriamycin and X- irradiation in human tumor cells. *Int J Cancer* 1977; 19: 194-204.
35. Rosenthal CJ, Rotman M. The Development of chemotherapy drugs as radiosensitizers: an Overview. En: Rotman M, Rosenthal CJ (ed). *Concomitant Continuous Infusion and Radiation*. Berlin: Springer Verlag, 1991. p. 1-9.
36. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Åkerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002; 86: 1848-53.
37. Dische S, Saunders MI. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). An interim report upon late morbidity. *Radiother Oncol* 1989; 6: 65-72.
38. Wong CS, van Dyk J, Simpson J. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1991; 20: 3-9.
39. Mitchell G, Huddart R, Harmer C. Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1999; 1: 33-8.
40. Asakawa H, Kobayashi T, Komoike Y, Maruyama H, Nakano Y, Tamaka Y, et al. Chemosensitivity of anaplastic thyroid carcinoma and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 57-2762.
41. Satake S, Sugawara I, Watanabe M, Takami H. Lack of point mutation of human DNA topoisomerase II in multidrug-resistant anaplastic thyroid carcinoma cell lines. *Cancer Lett* 1997; 116: 33-9.
42. Ain KB, Tofiq S, Taylor KD. Antineoplastic activity of Taxol against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3650-3.
43. 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: 587-94.
44. Hama Y, Shimzu T, Hosaka S, Sugenoya A, Usuda N. Therapeutic efficacy of angiogenesis inhibitor O-(chloroacetyl-carbamoyl) fumagillo (TNP-470; AGM-1470) for human anaplastic thyroid carcinoma in nude mice. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49: 239-47.
45. Antiangiogenesis drugs target cancers, mechanisms. *News. JNCI* 2000; 92: 520-2.
46. Dziba JM, Marcinek R, Venkataraman GM, Robinson JA, Ain KB. Combrestatin A4 phosphate has primary antineoplastic act against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines and xenotumors. *Thyroid* 2002; 12: 1063-70.
47. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-57.
48. Wynford-Thomas D. Molecular basis of epithelial tumorigenesis: the thyroid model. *Crit Rev Oncog* 1993; 4: 1-23.
49. Dobashi Y, Sugimura H, Sakamoto A, Mernyei M, Mori M, Oyama T, et al. Stepwise participation of p53 gene mutation during dedifferentiation of human thyroid carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 1994; 3: 9-14.
50. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, Ain KB. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na⁺/I⁻ symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2449-57.
51. Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, Vile RG, Morris JC. The sodium iodide symporter and its potential in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3327-35.
52. Shimura H, Haraguchi K, Miyazaki A, Endo T, Onaya T. Iodide uptake and experimental 131I. therapy in transplanted undifferentiated thyroid cancer cells expressing the Na⁺/I⁻ symporter gene. *Endocrinology* 1997; 138: 4493-6.

Cirugía del cáncer de tiroides

D. RODRÍGUEZ-PEÑA, C. CASTRO SAVOIE, S. VILLAR RIU, M. DURÁN POVEDA

Servicio de Cirugía General. Clínica Nuevo Parque. Madrid

RESUMEN

El cáncer de tiroides es un tumor muy frecuente y con una incidencia creciente en los últimos años. Los tumores papilares y foliculares, a los que se denomina como carcinomas diferenciados de tiroides (CDT), son curables habitualmente cuando se detectan en estadios precoces. Su tratamiento, sin embargo, suscita bastante controversia ya que no existen ensayos randomizados. Este artículo describe los diferentes tipos de carcinomas tiroideos y sus características pronósticas y terapéuticas. Los CDT se tratan generalmente mediante tiroidectomía total o casi total seguida de radioyodo y levotiroxina. En pacientes de bajo riesgo, determinado por la escala TNM o la AMES, algunos autores justifican el uso de la lobectomía como el mejor tratamiento. El abordaje del cáncer medular es principalmente quirúrgico; los últimos avances en los estudios genéticos han mejorado el estudio clínico de estos tumores.

PALABRAS CLAVE: Tiroides. Cáncer. Cirugía. Tiroidectomía.

ABSTRACT

Thyroid cancer is a common malignancy with an increasing incidence in the last decades. Papillary and follicular cancer, referred as differentiated thyroid cancer (DTC) are usually curables when discovered at early stage. Its management, however, continues to generate controversy because there have been no prospective randomized trials of treatment. This article describe the different types of thyroid carcinomas and its pronostic and therapeutic factors. DTC are habitually treated with total or near total thyroidectomy, usually followed by I^{131} and levothyroxine therapy. In patients of low risk, by TNM or AMES classifications, some authors justify the use of lobectomy as the best treatment. The management of medullary carcinoma is mainly surgical; recent avances in genetic testing have improved the clinical approach to this type of tumours.

KEY WORDS: *Thyroid. Carcinoma. Surgery. Thyroidectomy.*

INTRODUCCIÓN

Fue Theodor Köcher, a finales del siglo XVIII, quien dio impulso a la cirugía de las enfermedades tiroideas: desde 1901 practicó 2.000 cirugías tiroideas consiguiendo un descenso de la mortalidad del 50 al 4,5% (1). A partir de entonces se ha venido realizando con regularidad dicho tipo de cirugía, con especial éxito cuando se trata de abordar el cáncer de tiroides, obteniéndose unas tasas de curación y supervivencia muy prolongadas.

En el adulto normal el tiroides es una glándula impar y lobulada localizada en la porción media del cuello, inmediatamente por delante de la tráquea y la laringe. Consta de dos lóbulos laterales y un istmo central, del cual se proyecta en el 40% de los individuos sanos una estructura estrecha llamada lóbulo piramidal, vestigio del conducto tirogloso. El istmo, por detrás, se corresponde con los dos primeros anillos traqueales, estando "abrazados" los lóbulos laterales a la tráquea y los cartílagos cricoides y tiroides. La glándula se encuentra cubierta por un plano

músculo aponeurótico que debe separarse y escindirse durante la cirugía. Dicho plano está constituido, de la superficie a la profundidad, por la fascia superficial, los músculos homohioideos, la fascia cervical media y los músculos esternohioideo y esternotiroideo. En la línea media los vientres de estos músculos tienden a separarse de forma que, en este punto, sólo se interponen entre la piel y el istmo las fascias cervicales, por lo que es la zona de abordaje de la glándula tiroidea.

La cirugía oncológica del tiroides utilizará básicamente dos procedimientos para erradicar la enfermedad; por un lado está la tiroidectomía total bilateral o "cuasi-total", que supone la extirpación de todo el tejido tiroideo, englobando ambos lóbulos e istmo, y por otro la hemitiroidectomía o lobectomía o tiroidectomía ipsilateral con istmectomía, que supone la extirpación del lóbulo donde está asentada la lesión tumoral. A estas dos técnicas se pueden asociar los distintos tipos de disecciones linfáticas: la linfadenectomía del compartimiento central (ganglios de los surcos traqueoesofágicos e istmo) y linfadenectomías laterocervicales. Se practicarán siempre disecciones laterales modificadas o funcionales, respetando músculo ECM, vena yugular profunda y nervio accesorio del espinal, dejando para la historia las antiguas disecciones radicales.

La intervención mínima a realizar cuando se está ante un carcinoma de tiroides es la lobectomía con istmectomía, ya que, si el patólogo encuentra un carcinoma en el estudio histológico de la pieza y se debe completar la tiroidectomía, se evita el riesgo elevado de lesión de estructuras nerviosas y paratiroides, que se incrementa con la reintervención sobre un campo quirúrgico manipulado previamente. La asociación con istmectomía se debe a que si coexiste carcinoma en el istmo este infiltraría la tráquea de forma precoz en su evolución y porque con frecuencia el istmo se hipertrofia de forma compensadora tras la tiroidectomía y esto además de ser bastante notorio estéticamente, podría dar lugar a confusión con carcinoma recurrente (2).

Sin entrar a describir los sucesivos pasos que hay que seguir para realizar los distintos tipos de resección tiroidea, conviene recordar una serie de estructuras que están en contacto con la glándula y que toman importancia durante la cirugía ya que su lesión origina los mayores problemas que pueden surgir en el postoperatorio. Estas estructuras son el pedículo vascular superior e inferior, los nervios laríngeos inferior o recurrente y laríngeo superior y las glándulas paratiroides.

PEDÍCULO VASCULAR SUPERIOR Y NERVIO LARÍNGEO SUPERIOR

El pedículo vascular superior está constituido por la arteria tiroidea superior, primera rama colateral de la arteria carótida externa y sus ramas venosas satélites, que desembocan a través del tronco tirolinguofaringofacial en la yugular profunda. La arteria tiroidea superior entabla relaciones de contigüidad con el nervio laríngeo superior, por lo que en ocasiones se puede lesionar este al ligar la arteria.

PEDÍCULO VASCULAR INFERIOR

Está constituido por la arteria tiroidea inferior, rama de la arteria subclavia, y las venas tiroideas inferiores, que desembocan en el tronco braquiocefálico izquierdo. Las venas inferiores en el 40% de los casos se acompañan de una arteria accesorio, que es la arteria tiroidea "íma". Siempre que sea factible se debe ligar el tronco de la arteria tiroidea inferior, y no sus ramas, ya que así se facilita la visión del nervio recurrente.

NERVIO LARÍNGEO INFERIOR O RECURRENTE

El nervio recurrente asciende verticalmente entre el esófago y la tráquea, aplicado contra el margen posterior de la glándula. Es una estructura cordiforme de 1 mm de espesor sumergida en el tejido areolar de la región, junto a la pared traqueal. Penetra en la laringe a nivel del asta inferior del cartílago tiroides, y es en este punto donde el contacto es más estrecho con el tiroides y donde se puede lesionar más fácilmente durante la tiroidectomía.

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Estas glándulas, generalmente en número de cuatro, aunque pueden ser más, se relacionan íntimamente con el tiroides, por lo que pueden ser extirpadas en bloque junto con él. Las glándulas superiores descansan en la cara posterior del lóbulo, casi llegando al polo superior y son más constantes en número y posición. Las inferiores están distribuidas entre las ramas de las arterias tiroideas inferiores. En ocasiones se acompañan de glándulas accesorias que se encuentran en mediastino superior.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El cáncer de tiroides, aún siendo la patología maligna de origen endocrinológico de mayor incidencia, se presenta con una frecuencia relativamente baja en la población general, siendo el 1% de todos los carcinomas, si bien se está asistiendo a un aumento explosivo del 240% de estos tumores entre los años 1980 y 2000 según datos estadísticos de Estados Unidos (¿exposición a fuentes de radiación externa?). Afortunadamente su mortalidad en este tiempo ha disminuido un 44%, seguramente gracias a su diagnóstico precoz.

El principal objetivo que se marca un cirujano ante un paciente con un nódulo tiroideo, es intentar seleccionar aquellos casos en los que exista una alta sospecha de malignidad, evitando la posibilidad de dejar sin diagnosticar y tratar a enfermos que puedan tener un carcinoma.

La evaluación de una masa tiroidea debe siempre comenzar con una historia clínica detallada, que deberá incidir en edad, sexo, tiempo de evolución de la lesión, síntomas de invasión local (disfagia, disfonía, disnea),

existencia de síntomas de hipo o hiperfunción tiroidea, antecedentes de exposición a radiación externa en infancia o pubertad, antecedentes familiares y personales de cirugía tiroidea previa, historia de poliposis familiar o síndrome de Cowden, procedencia de zonas bociógenas o antecedentes familiares de bocio. A la exploración física se destacará si el nódulo es único o múltiple, si es duro o fijo a estructuras profundas y la existencia de adenopatías.

Un nódulo tiroideo será altamente sospechoso cuando aparezca en < 15 años o > 60 años, sufra un rápido crecimiento, sea duro y fijo, existan antecedentes familiares de cáncer de tiroides, se aprecie disfonía por parálisis de cuerdas vocales, se palpén adenopatías o se evidencien síntomas por la invasión de las estructuras del cuello.

La prueba diagnóstica que se considera de mayor utilidad para la valoración preoperatoria de un nódulo tiroideo es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Hamberger y cols. (3) consideran que la PAAF disminuye el porcentaje de pacientes sometidos a cirugía del 67 al 43%, mientras que el porcentaje de carcinomas intervenidos pasa del 14 al 29%. El resultado del PAAF será de benignidad en el 69%, sospechoso o indeterminado en el 10% o de malignidad en el 4%. Será no diagnóstico en el 17%. La eficacia diagnóstica rondará del 70 al 97%, con una tasa de falsos negativos del 0 al 4% y de falsos positivos del 0,3 al 9% (2).

El principal dilema de la PAAF es cuando informa de proliferación folicular con o sin células de Hurthle, ya que esta prueba no es capaz de discernir entre el adenoma y el carcinoma. En estos casos, según las indicaciones que da la NCCN en sus *Guías Clínicas Prácticas de Oncología* (2005) se recurrirá a la determinación de TSH para dilucidar qué actitud tomar. Si la TSH es normal o está elevada se indicará cirugía; si la TSH es baja se solicita una gammagrafía: si el nódulo es hipocaptante se indica cirugía mientras que si es hipercaptante se deberá vigilar y tratar médicamente, de entrada.

La existencia de hiperfunción tiroidea se asocia a tumores malignos en el 5,9%, tratándose en el 62,5% de lesiones halladas accidentalmente durante la tiroidectomía; en cualquier caso la existencia de un nódulo palpable y bien definido en un bocio hiperfuncionante puede hacer sospechar la existencia de un carcinoma, sobre todo si es hipocaptante en la gammagrafía. También es relativamente frecuente la asociación de tiroiditis de Hashimoto y cáncer diferenciado de tiroides (23,8%).

La ecografía es útil para detectar lesiones no palpables o cuestionables y para detectar nódulos adyacentes y afectación ganglionar; se debe plantear que un nódulo es sospechoso de malignidad cuando es hipoecogénico (86%), tiene microcalcificaciones (42%) y está hipervascularizado (69%) (4). La gammagrafía tiroidea se realiza en la actualidad con poca frecuencia, ya que la distinción entre nódulos fríos y calientes no se considera de mucha trascendencia en la indicación del tratamiento.

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES

El cáncer de tiroides engloba una multitud de tipos de tumores que difieren entre sí y cuyo abordaje terapéutico es distinto. Hablaremos por un lado del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que englobaría al carcinoma papilar (80%), carcinoma folicular (10%) y carcinoma de células de Hurthle (3%), con sus múltiples variantes histológicas; y por otro lado del carcinoma medular (5%) y cáncer indiferenciado de tiroides o anaplásico (1%). El 30% de los carcinomas papilares son microcarcinomas papilares (< 10 mm). Los carcinomas foliculares se clasificarán sobre la base de su grado de invasividad, con diferente pronóstico. Los carcinomas de células de Hurthle por su comportamiento biológico se suelen agrupar con los tumores foliculares (Tabla I).

Los carcinomas medulares, derivados de las células C del tiroides, afectan a una población joven y tienen una tasa de curación inferior, por lo que son subsidiarios de un tratamiento más radical. El resto de los tumores serán lesiones de variado origen (1%), como linfomas, teratomas, sarcomas, tumores metastáticos, tumores de células escamosas, etc.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES

Carcinoma diferenciado de tiroides

Carcinoma papilar (80%)

1. Carcinoma papilar normal (70%)
Microcarcinoma papilar (30%)
2. Encapsulado (10%)
3. Folículo-papilar (10%)
4. De células altas (4%)
5. Esclerosante difuso (3%)
6. Oxifílico (2%)
7. Otros (columnar, de células claras, insular, lipomatoso, trabecular) (1%)

Carcinoma folicular (10%)

1. Mínimamente invasivo
2. Ampliamente invasivo

Carcinoma de células de Hurthle (3%)

Carcinoma medular (5%)

1. Esporádico (60%)
2. Familiar (40%)

Carcinoma anaplásico (1%)

Otros (1%): linfoma, teratocarcinomas, sarcomas, tumores de células escamosas, metástasis

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)

Engloba una serie de tumores en los que destaca una diferenciación celular evidente, que en principio son curables cuando se diagnostican en estadios iniciales y con el tratamiento adecuado. Abarcaría tanto el carcino-

ma papilar como el folicular y el carcinoma de Hurthle y sus distintos tipos celulares, que presentan pocas diferencias en cuanto a su abordaje terapéutico y a su evolución. Sus tasas de supervivencia a 10 años son elevadas, siendo del 93% para el papilar, del 85% para el folicular y del 76% para el carcinoma de células de Hurthle. (5) A pesar de estas cifras tan buenas, en el 30% de los carcinomas diferenciados se produce una recidiva, apareciendo el 66% de estas en la 1ª década tras el tratamiento inicial.

El carcinoma papilar supone el 80% de los tumores tiroideos y el 90% de los inducidos por radiación. Con frecuencia es bilateral (32%) y multicéntrico (50%). Se manifiesta habitualmente como un nódulo que no responde al tratamiento supresor con hormona tiroidea; los antecedentes personales de exposición a radiación externa o familiares de carcinoma tiroideo aumentan la probabilidad de que el nódulo sea maligno, aunque generalmente el diagnóstico se hace por la PAAF, que evidencia la presencia de cuerpos de psammoma y estructuras papilares, confirmándose su existencia en el 60% por biopsia intraoperatoria. Se le reconocen varios tipos de variantes, algunas de ellas con un comportamiento más agresivo como los carcinomas de células altas, los columnares, insulares o el esclerosante difuso.

Las neoplasias foliculares son una causa frecuente de nódulos tiroideos, sobre todo en mayores de 50 años y en zonas bociógenas. Cuando el resultado de la PAAF es de lesión folicular, se confirmará carcinoma únicamente en el 20% de los casos. Se evidenciará extensión extratiroidea en el 8% e invasión ganglionar en el 6%. Entre un 5 y un 40% de los enfermos desarrollarán metástasis a distancia (hueso, pulmón, hígado y cerebro). Se le reconocen dos tipos: mínimamente invasor y ampliamente invasor. Con frecuencia su diagnóstico no se verá confirmado hasta el estudio definitivo de la pieza quirúrgica, ya que únicamente el 25% de los cánceres foliculares se reconocen en los cortes por congelación intraoperatorios.

El tratamiento quirúrgico de las neoplasias de tiroides debe indicarse a la luz del PAAF (6) y de la biopsia intraoperatoria. Este irá desde la lobectomía con istmeotomía (7,8) pasando por la tiroidectomía "cuasitotal" y llegando a la tiroidectomía total.

Aunque de momento no se la puede considerar una opción quirúrgica, ya que la mayoría de los autores la desaconsejan cuando se trata de lesiones malignas, empieza a aparecer tímidamente en la bibliografía la cirugía mínimamente invasiva o de abordaje endoscópico, aunque parece que su única ventaja frente al abordaje tradicional es puramente cosmética.

Dado el comportamiento indolente de algunos de estos tumores y sus prolongadas cifras de supervivencia se ha intentado buscar aquellas características del paciente y del tumor que podrían suponer un buen pronóstico, estableciendo unos grupos de riesgo de cara a seleccionar a los individuos que puedan beneficiarse de un tipo de tratamiento menos agresivo sin que esto suponga un menoscabo en las tasas de curación.

GRUPOS DE RIESGO

Para identificar qué pacientes se consideran de alto o bajo riesgo e intentar ajustar la agresividad del tratamiento a ello, se han creado varios sistemas de estadificación.

Los dos sistemas que se han utilizado en mayores grupos de población son el sistema AGES (edad-grado histológico-extensión-tamaño), que es utilizado por la Clínica Mayo (9) y el sistema AMES (edad-metástasis-extensión-tamaño) utilizado en la Clínica Lahey (10). Otros sistemas que intentan establecer escalas de riesgo son el EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), el MACIS (metástasis, edad, radicalidad de la cirugía, invasión de tejidos extratiroideos y tamaño), así como el tradicional TNM de la AJCC.

Utilizando estos sistemas se establece una mortalidad global de un 2% para los pacientes de bajo riesgo y del 30% para los de alto riesgo (Tabla II).

TABLA II

SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPOS DE RIESGO (15)

Supervivencia	Bajo riesgo		Alto riesgo	
	Ca. papilar	Ca. folicular	Ca. papilar	Ca. folicular
5 años	99%	98%	89%	88%
10 años	97%	89%	85%	73%
20 años	89%	89%	85%	52%

Las tasas de recurrencia son especialmente altas durante las 2 primeras décadas de vida y a partir de los 60 años (11), aunque la posibilidad de curación en la infancia y pubertad es muy alta a pesar de la existencia de recidiva. La supervivencia a 10 años es del 100% en los menores de 40 años, del 91% en las personas entre 41 y 60 años y del 79% en los mayores de 60 años.

La extensión extratiroidea se va a relacionar con frecuencia con la recurrencia tumoral y con las metástasis ganglionares y a distancia.

El mayor tamaño tumoral ensombrece el pronóstico, considerándose que este empeora a partir de los 4 cm. La supervivencia a 10 años será del 100% en T1, del 94% en el T2, del 94% en el T3 y del 79% en el T4.

El sistema AMES se ha venido generalizando ya que su puesta en práctica es más sencilla porque no requiere el esperar al resultado del estudio histológico.

EXTENSIÓN DE LA CIRUGÍA

No existen en la realidad datos provenientes de estudios prospectivos randomizados sobre la cirugía de este tipo de tumores, ya que son difíciles de poner en marcha y obtener resultados, por el curso tan prolongado de esta enfermedad. Los datos que se manejan se relacionan con estudios en que el tratamiento se pone en práctica sin randomizar.

La mayoría de los autores recomiendan la tiroidectomía total bilateral (TT) en todos los casos, por su mínima morbilidad, seguida de la administración de yodo radioactivo (I^{131}) y tratamiento hormonal supresor con levotiroxina, dejando la lobectomía con istmectomía para pacientes seleccionados con tumores pequeños de escasa agresividad y en grupos de bajo riesgo. La TT, asociada al radioyodo y al tratamiento supresor, presentaría las menores cifras de recurrencia y de metástasis a distancia. La lobectomía como tratamiento aislado supone unas tasas de recidiva del 5 al 10% en lóbulo contralateral y una incidencia de metástasis pulmonares del 11% (12).

A pesar de la mucha bibliografía en que se defienden los beneficios de la lobectomía, el análisis de los procedimientos quirúrgicos realizados en 1.500 hospitales de Estados Unidos revela que en el 77,4% de los casos se practica TT, independientemente de la histología del tumor y su estadio (13).

Se defiende la TT bilateral apoyándose en los siguientes argumentos:

1. La TT elimina la enfermedad local y los focos tumorales bilaterales multicéntricos, evitando la recidiva en el lóbulo contralateral (14).

2. Se impide la transformación anaplásica de un posible foco contralateral.

3. Se evitan los gastos y tiempo perdido en evaluaciones repetidas y la angustia del paciente ante el riesgo de una reoperación.

4. Se facilita la identificación y ablación de la enfermedad metastásica mediante tratamiento postoperatorio con I^{131} , lo que disminuye las recidivas y se mejora la supervivencia (12). El dejar un remanente tiroideo menor de 2 g facilita el tratamiento ablativo isotópico (16), que es un factor pronóstico independiente (17).

5. Se puede utilizar la tiroglobulina, en carcinomas papilares y foliculares, como marcador tumoral de las recidivas, ya que la existencia de tejido residual disminuye la sensibilidad de esta (18).

6. Se evitan o disminuyen las complicaciones relacionadas con la reoperación.

Como desventajas de la tiroidectomía total hay que tener en cuenta que es conveniente que esta sea practicada por un cirujano experto, de forma que la tasa de complicaciones sea suficientemente baja: la tasa de lesión permanente del nervio recurrente va del 0 al 7,9%, según series y la tasa de hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente es del 2 al 32% (11). Cuando la TT se asocia a disección ganglionar, sobre todo del compartimiento central, la hipocalcemia puede producirse con mayor frecuencia.

Los pocos autores que defienden la lobectomía se apoyan en el comportamiento indolente de estos tumores; sugieren que la lesión recurrente y el hipoparatiroidismo son menos probables y que el nº de recurrencias y de muertes por esta enfermedad no disminuye tras la TT. Se argumenta que en caso de recurrencia contralateral esta es fácilmente extirpable y que se ha sobreestimado la capacidad de transformación anaplásica de los tumores diferenciados.

Hay y cols. (19) plantearon, en un estudio del año

1987, que en tumores papilares de bajo riesgo no empeorarían las tasas de supervivencia practicando la lobectomía. Posteriormente en un estudio del año 1998 comparando las tasas de recurrencia local y metástasis ganglionares a 20 años, registraron que estas eran de 14 y 19% cuando se realiza la lobectomía, frente a 2 y 6% cuando se practica la TT. Como resultado de esto el propio Hay recomienda la TT como tratamiento inicial incluso para los tumores papilares de bajo riesgo (20). También la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) en su revisión de 2005 (21) recomienda que se realice TT siempre que exista un diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de carcinoma, independientemente del diámetro y características del tumor.

En cualquier caso los defensores de la lobectomía recomiendan la exploración quirúrgica del lóbulo contralateral y que se amplíe la cirugía a cualquier tejido sospechoso, tanto ganglionar como tiroideo. Se postula que un cirujano experto es capaz de detectar a la palpación un 93% de las enfermedades diseminadas y en un 68% de los casos de localizar un foco contralateral (22).

Tras el tratamiento quirúrgico se inicia el debate acerca de la obligatoriedad o no de completar la terapia mediante la ablación con radioyodo de cualquier resto de tejido tiroideo que pueda quedar. Esta técnica evita que el tejido tiroideo oscurezca la captación del I^{131} por eventuales metástasis pulmonares; de hecho estas metástasis sólo se dejan ver tras la destrucción de todo el tiroides residual. Además, cuando persiste actividad tiroidea, es difícil conseguir unos niveles de TSH suficientes para favorecer la captación del contraste en los rastreos y para que la titulación de la tiroglobulina sea suficientemente fiable. Actualmente se están utilizando, además, varias sustancias que parecen favorecer la captación de yodo por las células tiroideas (litio) o inducir una rediferenciación celular (ácido retinoico), con respuesta muy variable (11).

LINFADENECTOMÍA

El significado pronóstico de las metástasis ganglionares es incierto. En algunos estudios la existencia de afectación ganglionar no parece influir en la supervivencia mientras que en otros se considera la invasión linfática un factor de riesgo para la recurrencia local y para la aparición de metástasis a distancia, sobre todo cuando dicha afectación es bilateral o el tumor atraviesa la cápsula linfática. Algunos autores proponen la disección linfática en paciente de alto riesgo, ya que piensan que puede mejorar la evolución (la supervivencia a 10 años podría pasar del 83,7 al 97,1%) (23).

Se constatan metástasis ganglionares en el 36% de los tumores papilares y en el 17% de los foliculares, siendo la afectación global en el carcinoma papilar de los ganglios centrales del 64,1 y del 44,5% de los ganglios laterocervicales ipsilaterales.

La comparación de las cifras de invasión ganglionar cuando se realizan linfadenectomías profilácticas, es decir cuando no hay ganglios palpables ni sospecha de patología en las pruebas de imagen, frente a las tasas de

invasión cuando la linfadenectomía es terapéutica, llevan a confirmar que la disección ganglionar profiláctica no aporta ningún beneficio.

La linfadenectomía terapéutica del compartimiento central encontrará metástasis en el 95,8 frente al 60,9% de la linfadenectomía profiláctica; cuando contemplamos los nódulos linfáticos laterocervicales ipsilaterales las metástasis linfáticas aparecen en el 83,3% de la linfadenectomía terapéutica frente al 39,5% de la profiláctica. La recurrencia ganglionar tras la linfadenectomía terapéutica es del 16,7 frente al 0,43% de la profiláctica y del 0,65% cuando no se realiza linfadenectomía (24).

Se ha intentado utilizar la detección del ganglio centinela también en el carcinoma diferenciado de tiroides con resultados variables; evidentemente se pone en práctica siempre que no existan ganglios palpables en cuyo caso habría que proceder directamente a la linfadenectomía terapéutica. En la mayoría de las publicaciones la exploración se realiza mediante la inyección de colorantes (azul de metileno o azul de isosulfán) en el tejido tumoral o peritumoral, localizándose posteriormente el ganglio centinela. Algunos estudios asocian, además, la inyección de material isotópico y su captación ganglionar con gammacámara. La sensibilidad para detectar el ganglio centinela es del 93% con colorante frente al 90% con el trazador radiactivo y la precisión diagnóstica es del 97% con el colorante frente al 95% con el isótopo.

MICROCARCINOMA PAPILAR

Existe una entidad con características propias dentro de los tumores papilares que es el microcarcinoma papilar. Se trata de un tumor de menos de 1 cm, no estando en absoluto claro que este tipo de lesión siempre vaya a dar lugar a un carcinoma papilar invasor con el paso de los años.

En el 13% de los casos su diagnóstico será casual ("incidentaloma" o tumor accidental), mientras que en el 69% se diagnostica en el curso de una cirugía tiroidea o por una biopsia ganglionar. Con frecuencia son tumores multifocales (26 a 85%, según series) y se asocian a diseminación ganglionar con una alta frecuencia (40%), aunque es raro que este tipo de tumores ocasione la muerte.

La lobectomía sería, en principio, la cirugía adecuada para este tipo de tumor, cuando es encontrado tras una intervención practicada por un proceso benigno tiroideo, siempre que no existan antecedentes de exposición a una fuente de radiación externa y que el tumor sea unifocal, confinado a la glándula tiroidea y sin invasión vascular o posea otras características histológicas de agresividad.

Se podría plantear una actitud similar en el caso de tumores foliculares de menos de 4 cm y mínimamente invasivos.

En cualquier caso, conviene tener en cuenta la dificultad que supone la existencia de remanentes tiroideos para el seguimiento tumoral con determinaciones de tiroglobulina y rastreos gammagráficos ("efecto vertedero"

de la captación de yodo), y que en algunos centros se barajan cifras de recurrencia en el lóbulo contralateral tras la lobectomía del 30% frente a una tasa del 1% tras la TT seguida de dosis ablativas de radioyodo, con un 11%, además de metástasis a distancia tras la hemitiroidectomía. Por ello las recomendaciones de la NCCN abogan porque, en el caso de diagnóstico diferido del carcinoma tras una cirugía "no total", se valore cada caso individualmente informando al paciente sobre las distintas opciones terapéuticas (25). La segunda cirugía para completar la tiroidectomía idealmente debe practicarse a menos de 7 días de la primera o a más de 3 meses, ya que en ese intervalo la posibilidad de lesión recurrencial es mayor por la reacción inflamatoria postquirúrgica (de 8 días a 3 meses la tasa de lesión recurrencial es del 20,5% y antes de 8 días y después de 3 meses es del 5,2%) (26).

Como dato curioso se han realizado algunos estudios en que se les ofrece a pacientes con microcarcinoma papilar en grupos de bajo riesgo la posibilidad de no someterse a ningún tipo de tratamiento quirúrgico, sino seguir únicamente control evolutivo de la tumoración. De estos pacientes, en el 70% la lesión no se modificó de tamaño o disminuyó, en el 10,2% aumentó de tamaño y en el 1,2% aparecieron metástasis laterocervicales (27).

CARCINOMA DE CÉLULAS DE HURTHLE

Aunque tradicionalmente se le ha agrupado junto a los carcinomas foliculares, molecularmente son más parecidos a los carcinomas papilares; este tipo de tumores son con más frecuencia multifocales, bilaterales y presentan mayor afectación ganglionar. Su supervivencia es del 75% a los 5 años y del 49% a los 10 años y su comportamiento con frecuencia es agresivo e impredecible, con muerte relacionada con el tumor en el 66,7% (28).

Deberemos pensar que un nódulo cuyo PAAF informa de la existencia de células de Hurthle es más probablemente maligno cuando su diámetro sea > 4 cm, pero, en cualquier caso, la distinción entre adenoma y carcinoma de Hurthle no podrá hacerse generalmente hasta el estudio histológico completo del nódulo, ya que la PAAF en estos casos posee una sensibilidad del 23,8% y la biopsia intraoperatoria del 33,3%.

Son tumores que no captan yodo más que en el 10% y su edad de presentación es superior (62 años). Su tratamiento ideal es la TT, asociándose linfadenectomía central y linfadenectomía ipsilateral modificada, sobre todo si los ganglios del compartimiento central son positivos.

En casos de recurrencia tumoral, en tumores no completamente reseables o para prevenir la recurrencia en tumores avanzados se puede recurrir a la radioterapia externa ya que este tipo de cánceres son radiosensibles.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA TUMORAL DE CDT

Tras el tratamiento quirúrgico adecuado, se requiere un seguimiento prolongado en aras de detectar la posible recurrencia tumoral y poder tratarla adecuadamente de forma precoz.

La recidiva se produce de forma local (en tiroides residual o en lecho tiroideo en ausencia de remanente tiroideo) en el 35%, de forma local y regional (23%), local y a distancia (30%) o local, regional y a distancia en el 12% (5). Las metástasis a distancia aparecen en el 21%, encontrándose en los pulmones en el 63%, hecho este último que conduce al 50% de mortalidad en este tipo de tumor.

El seguimiento se basará fundamentalmente en la determinación de niveles de tiroglobulina en combinación con el rastreo isotópico con I^{131} (con suspensión del tratamiento supresor o con estimulación con TSH recombinante) (29), ecografía, TAC y FDG-PET. Se hará confirmación histológica con PAAF, cuando sea necesario.

Ante la existencia de la recidiva local y regional el tratamiento será la resección de todo el tejido enfermo, si es posible, seguida de dosis ablativa de radioyodo o radioterapia externa, cuando el tumor no es captador; la recidiva tumoral no capta el yodo en el 28,1%. La enfermedad recurrencial local se podrá extirpar completamente en el 90%, cuando asienta en un resto glandular, y en un 45% cuando asiente en el lecho tiroideo.

Cuando se produce un incremento de los niveles de Tg sin encontrar su origen mediante las pruebas de imagen, se administra a ciegas una dosis ablativa de radioyodo.

CARCINOMA MEDULAR

Fue descrito por primera vez por Hazard en 1959 (30) y se trata de un tumor derivado de las células C del tiroides, productoras de calcitonina y derivadas de la cresta neural (sistema APUD). Representa el 4% de los tumores tiroideos, existiendo una forma familiar (40%) y una forma esporádica (60%).

Las formas hereditarias pueden asociarse a otras manifestaciones del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN 2). Se engloban dentro del MEN2a (feocromocitoma, hiperparatiroidismo y carcinoma medular), MEN 2b (carcinoma medular, feocromocitoma, ganglioneuromatosis y hábito marfanoide) y forma familiar del carcinoma medular no asociada a MEN. Estas formas hereditarias se transmiten de forma autosómica dominante, relacionándose con una mutación del protooncogén RET, localizado con frecuencia en el brazo largo del cromosoma 10, aunque también puede encontrarse la mutación en el 11, 13, 15 y 16; se han descrito varias alteraciones genéticas diferentes según el codon donde asiente esta y que ocasionan comportamientos tumorales muy variables (codones 609, 611, 618, 634, 790, 791, etc.) (21), siendo la que se origina en el codon 634 la responsable del 70% de los casos.

A través de los tests genéticos se pueden detectar a aquellas personas predisuestas a desarrollar la enfermedad y que pueden ser sometidas a tiroidectomía preventiva; en líneas generales se aconseja en niños a partir de 5 años en el MEN2a y a partir de 1 año en MEN2b, aunque con los actuales mapeos genéticos se ha comprobado que en algunas formas de MEN2b relacionadas

con mutaciones en determinados codones el comportamiento evolutivo es menos agresivo, por lo que puede posponerse la cirugía hasta los 5 ó 10 años (codones 768, 790, 791 y 804).

La tiroidectomía profiláctica será una tiroidectomía total asociada a linfadenectomía bilateral del compartimiento central en los MEN2b; en el MEN2a se practicará TT; la linfadenectomía central y laterocervical bilateral se indica cuando se diagnostica un cáncer medular o existen nódulos ganglionares sospechosos a la palpación o por ecografía (31).

La forma esporádica, que es la más frecuente, generalmente no se acompaña de hiperplasia de células C y aparece en edades más avanzadas de la vida (5ª y 6ª década).

En el 30 al 50% de los MEN 2 se desarrolla feocromocitoma, siendo este usualmente bilateral y multicéntrico y maligno en el 10%. El hiperparatiroidismo aparece en el 10 a 20%, afectando a más de una glándula.

Este tipo de tumores producen una serie de sustancias, entre las cuales destaca la calcitonina, por su utilidad en el diagnóstico y seguimiento del cáncer medular, pudiéndose detectar sus niveles basales y bajo estímulo con pentagastrina. Los niveles muy elevados de calcitonina y CEA se relacionan con enfermedad agresiva, mientras que el aumento de somatostatina se relaciona con mayor supervivencia.

El estadiaje es, siguiendo la escala TNM, de estadio I (tumor < 2 cm; N0; M0), con una mortalidad a 4 años del 0%; estadio II (tumor > 2 cm y < 4 cm; N0; M0) con mortalidad a 4 años del 13%; estadio III (tumor > 4 cm; N1; M0) con mortalidad de 56% y estadio IV (tumor que invade tejidos extratiroideos; N1 o N2; M1) con mortalidad del 100%.

Las metástasis a distancia se producen hacia hígado, pulmones y hueso (32). Los pacientes con MEN 2b presentan las formas más agresivas, con metástasis precoces y muerte.

La edad es un factor que influye en la supervivencia, siendo esta de 95 y 75% a 5 y 10 años en menores de 40 años, y bajando a 65 y 50% a los mayores de 40 años.

El diagnóstico vendrá dado por el PAAF, por el mapeo genético que se realiza a los familiares de un paciente con carcinoma medular en el que se ha encontrado la mutación RET o por una elevación de calcitonina en suero. Dado el comportamiento más agresivo de estas neoplasias es importante que el diagnóstico sea lo más precoz posible, incluso lo ideal es que este se produzca en la fase de hiperplasia de células C.

En los pacientes con carcinoma medular evidente el tratamiento deberá ser la TT bilateral, tanto en las formas esporádicas como en las familiares, asociada a linfadenectomía del compartimiento central y laterocervical bilateral, ya que no existen factores que puedan predecir la afectación contralateral (ni la uni o bilateralidad, ni el tamaño tumoral, ni la localización tumoral), que aparece en el 44% (31,33). Con frecuencia será necesario el sacrificio de las paratiroides, por lo que será necesario el autotrasplante de estas (32). La afectación ganglionar es más frecuente en el síndrome MEN 2b (53%) y en las formas esporádicas (54%).

Ante tumores con extensión a estructuras vecinas, se debe realizar reducción de masa tumoral en la mayor medida posible, sacrificando incluso aquellas estructuras que se encuentren infiltradas y cuya pérdida no sea incompatible con la vida (resecciones parciales de tráquea, paquete vasculonervioso de cuello, elementos musculares, etc.) ya que la respuesta de este tipo de neoplasias a radio y quimioterapia es variable y generalmente poco efectiva. El tumor medular no capta yodo, por lo que no se puede asociar a la ablación con radioyodo, y tampoco es útil el tratamiento con hormona tiroidea a dosis supresoras, ya que las células C del tiroides no responden a TSH. El futuro probablemente mire hacia la cirugía radioinmunodirigida, en el caso de la enfermedad invasiva local y a la inmunquimioterapia radioinducida, en la enfermedad sistémica.

Es importante descartar la existencia de feocromocitoma antes de la cirugía tiroidea, recurriéndose a la determinación de niveles urinarios de catecolaminas, metanefrina y ácido vanilmandélico. Si se diagnostica feocromocitoma se aconseja adrenalectomía, previo bloqueo alfa y beta-adrenérgico, antes de cualquier otro procedimiento quirúrgico.

El seguimiento postquirúrgico se basará en la medición de los niveles de calcitonina, basal y bajo estimulación. Cuando el descenso de los niveles de calcitonina es menor del 50%, es probable que se desarrollen metástasis a distancia (30); en la detección de estas se puede utilizar la RMN (91%), TAC (86%), ecografía (88%), gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (100%), etc. (34). Si se detecta recidiva el tratamiento será quirúrgico, siempre que sea posible. En cualquier caso ante niveles elevados de calcitonina durante el seguimiento tras la cirugía, sin encontrar foco evidente hay que pensar en metástasis hepáticas, que pueden ser sólo visibles mediante una laparoscopia.

CARCINOMA ANAPLÁSICO

Su evolución es mortal en el 100% de los casos con una media de supervivencia de 3 a 7 meses, sin que exista un tratamiento realmente efectivo. Es más frecuente en zonas de bocio endémico (2) y aparece en personas de edad más avanzada que el resto de los tumores tiroideos (> 65 años) y con más incidencia en las mujeres (60 a 70%). Clínicamente se manifestará

como una masa en cuello de rápido crecimiento (99%), que puede acompañarse de síntomas como cambios de voz (51%), disfagia (33%) y disnea (28%) (35). Con frecuencia (80%) en el estudio de las piezas de resección se evidencia un foco de carcinoma tiroideo diferenciado, por lo que el cáncer anaplásico puede proceder de la degeneración de un tumor de este tipo.

En el momento del diagnóstico el paciente se encuentra en un estadio avanzado en la mayoría de los casos, con extensión a las estructuras contiguas y metástasis a distancia del 15 al 50%. Las metástasis se encontrarán en pulmón y pleura en el 90%, en hueso del 5 al 15% y en cerebro en el 5%. Se sospechará la existencia de un tumor anaplásico en personas de edad avanzada, con nódulos de rápido crecimiento, confirmándose la histología por PAAF en muchos casos. La muerte (50%) habitualmente será por asfixia debida a la invasión de la vía aérea, a pesar de la realización de traqueotomía.

Se considera que todos los anaplásicos son tumores T4, siendo T4a los tumores intratiroides y resecables (en los que el pronóstico es algo mejor) y T4b los que son irresecables y con extensión extratiroidea.

Cuando sea factible se intentará la TT o la reducción de la mayor cantidad de masa tumoral factible. Al tratamiento quirúrgico se podrá asociar quimioterapia radiosensibilizante (doxorubicina) y radioterapia externa con desiguales resultados en cuanto a la supervivencia (35). Con esta pauta se puede obtener una respuesta del 80%, con una supervivencia media de 1 año. También se puede utilizar radioterapia externa y quimioterapia con doxorubicina, previa a la cirugía, con similares resultados a los reseñados anteriormente.

Queda por valorar la respuesta de este tipo de tumor frente a agentes quimioterápicos como el paclitaxel o el CA4P (21), que está en vías de experimentación.

CORRESPONDENCIA:
Domingo Rodríguez-Peña
Clínica Nuevo Parque
C/ Julián Romea, 16
28003 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker WP. Pioneers in the thyroid surgery. *Ann Surg* 1977; 185: 493-504.
2. Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 2: 115-39.
3. Hamberger B, Gharib H, Melton LS, et al. Fine niddle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73: 381-4.
4. Chan BK, Desser TS, McDougall IR. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1083-90.
5. Stojadinovic A, Shonp M, Nissan A, et al. Recurrent differentiated thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection and site and extent of recurrence. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 789-98.
6. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assesment and therapy. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1995; 24: 711-59.
7. Mazzaferrri EL, Young RL. Papillary Thyroid Carcinoma: A 10-years follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70: 511.

8. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, et al. Small carcinomas of the thyroid- a long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 1996; 131: 187-91.
9. Hay ID, Bergstrahl EL, Goeliner JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic score system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-8.
10. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-53.
11. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
12. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, et al. Pulmonary metastasis in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer* 1984; 982-92.
13. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the US during 1996. Us & German thyroid cancer study group. *American College of Surgeon Commission on Cancer Patient Care Evaluation Study-Cancer* 2000; 89: 202-17.
14. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-9.
15. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 414-24.
16. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer- a quantitative radiation dosimetric approach, outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992; 33: 1132-6.
17. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 95: 418-28.
18. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 79: 98-103.
19. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic score system. *Surgery* 1987; 102: 1088-95.
20. Hay ID, Grant CS, Bergstrahl EJ, et al. Unilateral total lobectomy it's sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124: 958-66.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines in oncology. V.1.2005. Thyroid carcinoma.
22. Lo Gerfo P, Chabot J, Gazetas P. The intraoperative incidence of detectable bilateral and multicentric disease in papillary cancer of the thyroid. *Surgery* 1990; 108: 958-63.
23. Oshima A, Yamashita H, Noguchi S. Is a bilateral modified radical neck dissection beneficial for patients with papillary thyroid cancer? *Surg Today* 2002; 32: 1027-34.
24. Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003; 237: 399-407.
25. Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. 1999 oncology, vol 13, supplement 11 A. NCCN proceedings. 1999;13: 391-442.
26. Walgenbach S, Junginger T. Is the timing of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma prognostic significant? *Zentralb Chir* 2002; 127: 435-8.
27. Ito Y, Urano T, Nakano K. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13: 381-7.
28. Mazzaferri E, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocrine Related Cancer* 2002; 9: 227-47.
29. Kuschayeva Y, Duh QY, Kebebew E. Prognostic indications for Hurthle cell cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1266-70.
30. Hazard J, Hawk, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 152.
31. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2070-5.
32. Moley JF. Cancer medular tiroideo. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 405-20.
33. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al. Treatment of Medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocrine Related Cancer* 2001; 8: 135-47.
34. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg* 2000; 135 (8): 895-901.
35. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 57-64.