

Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas*

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología

Coordinador General: Dr. Oscar Levalle

Glánd Tir Paratir 2006; (15): 14-30

ÁREA TIROIDES

Coordinadora: Dra. Alicia Gauna

PANEL DE EXPERTOS: **Buenos Aires:** Marcos Abalovich, Alicia Gauna, Silvia Gutiérrez, Alicia Lowenstein, Hugo Niepomnische, Ana Orlandi, Marta Schnitman, María del Carmen Silva Croome; **Córdoba:** Alejandra Gerez, Mirta Miras, Gustavo Ortiz; **Mendoza:** Eduardo Pusiol, Jorge Rezzónico; **Rosario:** Ricardo Parma.

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

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

Introducción

La patología nodular tiroidea en la población general es frecuente con una prevalencia de alrededor del 5% cuando es diagnosticada por palpación¹. La misma detectada por ecografía aumenta de 19 a 67%². Dicha prevalencia varía según el área geográfica estudiada dependiendo de la yodosuficiencia, así como de otros factores ambientales. Su frecuencia es mayor en el sexo femenino, y aumenta con la edad.

La mayoría de estos nódulos son benignos, siendo la punción aspiración con aguja fina el método más sensible y específico para el diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna³. El objetivo de este consenso es evaluar los lineamientos para el tratamiento y seguimiento de nódulos tiroideos únicos y múltiples benignos eutiroideos.

Control, no tratamiento

A) Indicaciones

Existen controversias acerca de las ventajas del control sin tratamiento comparado con el tratamiento inhibitorio con LT4 en bocios nodulares y polinodulares eutiroideos. No existe acuerdo sobre la utilidad de indicar tratamiento inhibitorio en todos los pacientes. Las evidencias de múltiples trabajos randomizados controlados y varios metaanálisis, sugieren que el tratamiento con levotiroxina para alcanzar niveles subnormales de TSH tendría utilidad en áreas yododeficientes⁴. Contrariamente, en áreas yodosuficientes los datos son menos categóricos. Las guías de la ATA y de la AACE, ambos de febrero de 2006, no recomiendan el tratamiento supresivo con L-T4 en forma rutinaria, argumentando que con el control sin tra-

* Parte del Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas, organizado por la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. El encuentro de expertos se realizó en Valle Hermoso (Córdoba) en junio de 2006, con la Coordinación general del Dr. Oscar Levalle. Reproducido por cortesía de la *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, que publicó los Consensos en su vol. 43, N° 3 (2006).

tamiento se obtienen similares resultados y se evitarían los efectos deletéreos de un eventual hipertiroidismo subclínico^{5,6}.

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

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

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

- Pacientes con TSH < 0,5 ó 1 mUI/L (en di-
senso)
- Intolerancia o negativa del paciente a reci-
bir hormona tiroidea
- Pacientes cardiópatas
- Nódulos autónomos con TSH normal
- Nódulos que han permanecido estables sin
tratamiento durante más de 5 años⁹

2) Conducta expectante preferencial en las siguientes situaciones:

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

B) Seguimiento

Este panel recomienda:

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

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

b) Laboratorio:

• Determinación de TSH cada 4-12 meses o ante la presencia de síntomas o signos de disfunción

• De acuerdo al criterio del médico tratante podría incluirse el dosaje de T4 total / T4 libre

• Si en la evolución la TSH se inhibe, se aconseja determinación de T4 y T3 (totales o libres)

• Si en la evolución la TSH está aumentada, se aconseja determinación de T4 total / T4 libre.

c) Imágenes:

• Control ecográfico semestral de alta resolución los primeros 12-24 meses; luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la varia-

ción operador dependiente, se aconseja en lo posible realizarla en las mismas condiciones

• Ante una TSH inhibida solicitar captación y centellograma tiroideo

• Si hay síntomas compresivos o sospecha de compresión a estructuras vecinas solicitar Rx cuello con relleno esofágico, TAC o RNM.

d) Repunción:

• En el seguimiento de patología benigna debería repetirse el procedimiento en una a dos oportunidades adicionales para confirmar el patrón citológico de benignidad

• La repunción es aconsejada ante la presencia de cambios clínicos o ecográficos sospechosos¹¹, recurrencia quística¹² y/o aparición de nuevos nódulos en aquellos nódulos que tengan un tamaño que justifique el estudio citológico.

C) ¿Cuándo cambia la conducta?

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

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

El panel recomienda que en presencia de alguno de estos cambios se solicite repetición de PAAF. Uno de los panelistas aconseja la realización de Ecodoppler color para evaluar la vascularización intranodular.

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

Tratamiento con hormona tiroidea

A) Indicaciones

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

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

• En presencia de anticuerpos antitiroideos positivos

• Si la TSH está en rango normal alto

• Pacientes jóvenes sin evidencia de autonomía¹³

• En áreas iododeficientes⁴.

B) Contraindicaciones

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

C) Dosis

El panel recomienda la indicación de dosis crecientes de LT4 titulada para cada paciente con el objetivo de mantener niveles de TSH entre 0,2 y 0,5 μ UI/mL.

D) Tiempo de tratamiento

La literatura aconseja que el tiempo de tratamiento no debería ser menor de seis meses ni mayor de 24 meses¹⁴.

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

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

E) Seguimiento

El panel recomienda:

a) Control clínico una vez iniciado el tratamiento a los 30-45 días (buscar síntomas o signos de efectos adversos)

- Segundo control entre 60 y 90 días
- Ulteriores controles cada 3-6 meses.

b) Laboratorio:

• Determinación de TSH y T4 total / T4 libre entre 45 y 120 días después del inicio del tratamiento

- Si la TSH está en el rango deseado con T4 normal, seguimiento cada 4-6 meses
- Si se debe modificar dosis de T4, volver al esquema inicial.

c) Imágenes:

• Control ecográfico semestral los primeros 12-24 meses; luego de este tiempo, ecografía anual. Considerando la variación operador dependiente, se aconseja dentro de lo posible realizarlo en las mismas condiciones

• En caso de producirse inhibición de TSH con bajas dosis de LT4, y ante sospecha de autonomía, pedir captación y centellograma tiroideo bajo inhibición.

d) Repunción:

Se siguen las mismas pautas del punto 1¹².

F) ¿Cuándo cambia de tratamiento?

- Ante cambio citológico a sospechoso o maligno
- Ante aparición de intolerancia a LT4
- Si se produce crecimiento nodular bajo tratamiento
- Aparición de adenopatías y/o signos clínicos de sospecha de malignidad
- Ante la aparición de autonomía
- En un paciente que abandonó tratamiento y permaneció estable varios años, optar por control.

Tratamiento quirúrgico

A) Indicaciones

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

- Cambios a citología sospechosa o maligna
- Cambios clínicos sospechosos (nódulo de crecimiento rápido, aparición de adenopatías, dureza, fijación a tejidos vecinos, compresión de vías aéreas, etc.)
- Quiste recidivante
- Bocio con prolongación endotorácica demostrada por TAC sin contraste y/o RMN con contraste con gadolinio
- Razones cosméticas
- Autonomía tiroidea en nódulos > 4 cm. En opinión de uno de los integrantes de la mesa, el tamaño no es criterio absoluto de cirugía ya que no invalida el uso previo de I¹³¹ y evaluar la respuesta (dado que no impide cirugía posterior)
- Ecodoppler con vascularización intranodular, descartada autonomía (en disenso).

B) Contraindicaciones

- Riesgo quirúrgico elevado
- Negativa del paciente

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

C) Tratamiento posterior

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

Algunos integrantes de la mesa coinciden en el tratamiento preventivo posquirúrgico con LT4

a fin de intervenir sobre el único factor de crecimiento que a la fecha es factible controlar. Esto no invalida que según criterio del médico tratante, con TSH normal pueda observarse. Otros panelistas no recomiendan el tratamiento sistemático con LT4 (en disenso).

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

En el caso de BPNNT la extensión de la cirugía marcará la necesidad de tratamiento con LT4 posterior y la dosis a administrar.

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

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

Respecto a la duración del tratamiento, el mismo se continuará en la medida que no aparezcan contraindicaciones a LT4.

Tratamiento con yodo radioactivo

A) Indicaciones

En la literatura europea, el yodo radiactivo es utilizado en pacientes con bocios uni o poli nodulares con y sin evidencias de autonomía^{17,18}. La desventaja de este tratamiento es la imposibilidad de obtener citología e histología en bocios grandes y con prolongación endotorácica. Otra de las objeciones es que el I¹³¹ actuaría en BPN sobre tejido captante y no en masas con captación ausente. Por ello se ha propuesto que el tratamiento del BPNNT con I¹³¹ puede verse favorecido con la administración previa de dosis bajas de TSH humana recombinante, la cual aumenta la efectividad del mismo, permitiendo disminuir la dosis de I¹³¹ administrada¹⁹.

El panel recomienda que podría indicarse tratamiento con I¹³¹ en:

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

- En pacientes añosos y/o con contraindicación quirúrgica.

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

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

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

B) Contraindicaciones

- Embarazo
- Lactancia

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

C) Seguimiento

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

a) Control clínico:

- Luego de finalizado el aislamiento, a las 3 semanas

- Posteriormente trimestral durante el primer año.

b) Laboratorio:

- Determinación de TSH a los 3-6 meses según clínica

- Si aparecen evidencias de hipertiroidismo autoinmune, solicitar TRAb y hormonas tiroideas²⁰.

c) Imágenes:

- Ecografía a los 6 meses y según evolución posterior

- Captación y centellograma con I¹³¹ de 6 a 12 meses post DT

- En BPNNT agregar TAC y/o RMN de cuello y tórax de 6 a 12 meses post DT cuando la ecografía no aporte la información suficiente (ejemplo: bocios con prolongación endotorácica).

REFLEXIÓN FINAL

En la bociogénesis están involucrados dis-

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

Bibliografía

1. Hegedus L. "Clinical practice: the thyroid nodule". *N Engl J Med* 2004; 351:1764-1771.
2. Tan G, Gharib H. "Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging". *Ann Intern Med* 1997; 126:226-231.
3. Gharib H. "Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect". *Mayo Clin Proc* 1994; 69:44-49.
4. La Rosa G, Ippolito A, Lupo L, et al. "Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics". *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4385-4387.
5. Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. "Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer". *Thyroid* 2006; 16:109-142.
6. AACE/AME Guidelines. "American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules". *Endocr Pract* 2006; 12:63-102.
7. Zelmanovitz F, Genro S, Gross J. "Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses". *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3881-3885.
8. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, et al. "Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules". *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:780-783.
9. Kuma, K, Matsuzaka F, Kobayashi A, et al. "Outcome of long standing solitary thyroid nodules". *World J Surg* 1992; 16:583-587.
10. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. "Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-1946.
11. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. "Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: Critical evaluation of long-term follow-up". *Thyroid* 2005; 15:274-278.
12. Gharib H, Goellner J, Zinsmeister A, Grant C, van Heerden J. "Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings". *Ann Intern Med* 101:25-28; 1984.
13. Rezzonico J, Bossa N, Rezzonico M, Pusiol E. "Evaluación ecográfica de la respuesta al tratamiento con levotiroxina sódica en mujeres adultas con bocio uninodular. Influencia de la disminución de TSH. Valor predictivo de los resultados de laboratorio y de las características nodulares". *Rev Arg Endocrinol Metab* 1998; 35:3-12.
14. Brenta G, Schnitman M, Fretes O, et al. "Comparative efficacy and side effects of the treatment of euthyroid goiter with levo-thyroxine or triiodothyroacetic acid". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5287-5292.
15. Gharib H, Mazzaferri E. "Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease". *Ann Intern Med* 1998; 128:386-394.
16. Fogelfeld L, Wiviott M, Shore-Freedman E, et al. "Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions". *N Engl J Med* 1989; 320:835-840.
17. Hegedus L, Hansen B, Knudsen N, Hansen J. "Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre". *Brit Med J* 1988; 297:661-662.
18. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen J. "Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre". *Brit Med J* 1993; 307:828-832.
19. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, et al. "Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2775-2780.
20. Nygaard B, Knudsen J, Hegedus L et al. "Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side effect of ¹³¹I treatment in patients with nontoxic goiter". *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2926-2930.

MESA 2. CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

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

Definir bajo y alto riesgo: en inicio y evolución ¿cambia? dos por el TNM, estadificación utilizada por los integrantes de este consenso^{1,2}.

Bajo y alto riesgo de muerte son estableci-

CARCINOMA DE TIROIDES - TNM

T: Tumor primario
 Tx: No puede ser determinado
 T0: No hay evidencia de tumor primario
 T1: Tumor menor a 2 cm limitado a la glándula tiroides
 T2: Tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm de diámetro mayor, limitado a la glándula tiroides
 T3: Tumor mayor de 4 cm limitado a la glándula tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima
 T4a: Tumor de cualquier tamaño que invada el tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
 T4b: Tumor que invade la fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastinales

N: Ganglios linfáticos regionales
 Nx: No puede ser determinado
 N0: No hay evidencia de metástasis ganglionares
 N1: Metástasis ganglionares regionales
 N1a: Metástasis a ganglios pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos
 N1b: Metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o mediastinales superiores.

M: Metástasis a distancia
 Mx: No puede ser determinado
 M0: No hay evidencia de metástasis
 M1: Metástasis a distancia

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

CDT - ESTADIFICACIÓN

Menor de 45 años
 Estadio I: Cualquier T Cualquier N M0
 Estadio II: Cualquier T Cualquier N M1

45 años o mayores
 Estadio I: T1 N0 M0
 Estadio II: T2 N0 M0
 Estadio III: T3 N0 M0
 Estadio IV A: T4a N0 M0
 T1 N1a M0
 T2 N1a M0
 T3 N1a M0
 T4a N1a M0
 T1 N1b M T2 N1b M0
 T3 N1b M0
 Estadio IV B: T4b Cualquier N M0
 Estadio IV C: Cualquier T Cualquier N M 1

El carcinoma diferenciado tiroideo en los pacientes pediátricos tiene un comportamiento tanto más agresivo cuanto menor es la edad. Los tumores más agresivos se desarrollan hacia los 2 a 4 años de edad³.

Cabe remarcar que en los niños la menor edad al diagnóstico del CDT se relaciona con peor pronóstico³.

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

Paralelamente a esto, es fundamental definir Bajo y Alto riesgo de recurrencia/persistencia.

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

a) Hasta la ablación con I¹³¹ sólo cuentan las variables del tumor y del tratamiento inicial (tiroidectomía total con vaciamiento de los ganglios de la línea media –nivel VI–, Dosis Ablativa de I¹³¹).

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

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

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

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

b) Post-ablación, en el primer año, se tienen en cuenta otras variables: la ecografía de partes blandas de cuello, la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo y eventualmente el RCT.

El paciente de bajo riesgo de recurrencia se mantendrá como tal si la tiroglobulina bajo inhibición y estímulo es < 1 ng/ml, con TgAb negativos, RCT (de realizarse), ecografía de partes

blandas de cuello y clínica negativos (este paciente puede considerarse “libre de enfermedad demostrable”, lo cual no significa necesariamente que esté curado).

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

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

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

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

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

A) diagnósticos (RCTdx):

- 1) preablación
- 2) durante el seguimiento

B) post altas dosis (RCTDT):

- 1) ablativas
- 2) terapéuticas

A 1) RCTdx preablación

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

a) La extensión del remanente no puede ser

exactamente establecida por el parte quirúrgico y/o ecografía (máxime con las limitaciones que ésta posee en esta etapa)

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

c) La captación puede contribuir a establecer la actividad de I^{131} a ser administrada.

Si se hace RCTdx, el mismo debe realizarse con baja dosis de I^{131} (1-3 mCi).

En la experiencia de los panelistas, esta práctica efectuada con 100 a 500 μ Ci I^{131} permitió detectar grandes remanentes, indicar vaciamientos ganglionares y emplear corticoterapia previa a ciertas dosis ablativas, sin que se haya observado "atontamiento" en ninguna ocasión.

A 2) RCTdx durante el seguimiento

Se definen tres posturas:

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

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

En los pacientes de mediano o alto riesgo, las Guías de la ATA 2006¹ consideran que el RCTdx a los 6-12 meses de la ablación puede ser de valor en el seguimiento de estos pacientes, pero deben ser hechos con bajas dosis de I^{131} o I^{123} .

Cabe remarcar que un RCTdx (-) puede positivizarse post altas DT de I^{131} .

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

B) RCTDT

Debe realizarse siempre.

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

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

Este consenso considera:

- No realizar RCT en forma sistemática pre-dosis ablativa.

- Efectuar captación en cuello pre-dosis ablativa con 100 a 500 μ Ci de I^{131} en los casos en que la extensión del remanente no puede ser exactamente establecida, el resultado determine la decisión de tratar, la captación pueda contribuir a establecer la actividad de I^{131} a ser administrada y opcionalmente en el resto de los casos.

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

a) ausencia de enfermedad clínicamente detectable

b) ecografía cervical normal

c) Tg con TSH estimulada indetectable.

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

Uno de los panelistas realiza un RCT con 30 mCi de I^{131} a los 6 meses post-ablación y si es negativo junto con tiroglobulina bajo estímulo no dosable y anticuerpos negativos, continúa el seguimiento con tiroglobulina bajo inhibición y palpación de cuello.

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

a) Con Tg negativa y con anticuerpos positivos

b) Con grandes restos post-Cx que dificultan la interpretación del 1° RCT

c) Con riesgo intermedio o alto*.

* Se deberá evaluar el riesgo/beneficio del eventual atontamiento y según el nivel de Tg y el tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial, las posibles ventajas de recurrir a un RCTDT. Por ejemplo, con la aparición de Tg detectables bajo inhibición de TSH y estudios por imágenes negativos, se plantea efectuar dosis terapéutica con 100-200 mCi de I^{131} y rastreo post-dosis.

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

Las guías de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea⁷ para pacientes TgAb negativos establece que no existe "rango normal" de Tg sérica para un paciente tiroidectomizado. Los pacientes completamente atireóticos no deben presentar Tg detectable en suero, incluso si la TSH está elevada.

Cuando hay tejido tiroideo diferenciado se produce un aumento superior a 5 veces en la Tg sérica con respecto a los valores bajo supresión con LT4, luego del estímulo con TSH (endógena o con TSHrh). Estudios comparativos muestran que las respuestas de la Tg estimulada con TSHrh son aproximadamente la mitad que las observadas con TSH endógena siguiendo a la suspensión de la hormona tiroidea⁷.

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

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

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

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

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

residuos post-cirugía que sufrirán una lenta destrucción, sin otro tratamiento, en 2/3 de los pacientes⁸. El 38% de los pacientes referidos por Baudin⁹ evaluados a los 6-12 meses del tratamiento inicial tuvieron Tg estimulada >1 ng/ml y presentaron curvas descendentes de Tg. Una curva creciente, en cambio, tuvo un VPP de persistencia de la enfermedad del 83%.

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

Para la mayoría de los autores europeos el nivel de corte de Tg-TSH estimulada en la evaluación a los 6-12 meses del tratamiento inicial es de 1 ng/ml mientras que en el Consenso americano del 2003⁵ se adoptó un nivel de corte de 2 ng/ml porque consideraron que con este valor fueron capaces de identificar más del 90% de las metástasis ocurridas entre los 1.028 pacientes reunidos en 8 trabajos.

Este consenso considera conveniente, en pacientes de bajo riesgo

- No evaluar Tg-TSH estimulada antes del año o, de hacerlo, ser cauto en su interpretación dado su pobre valor pronóstico predictivo positivo.
- No suministrar nuevas DT hasta no descartar un descenso espontáneo de Tg.

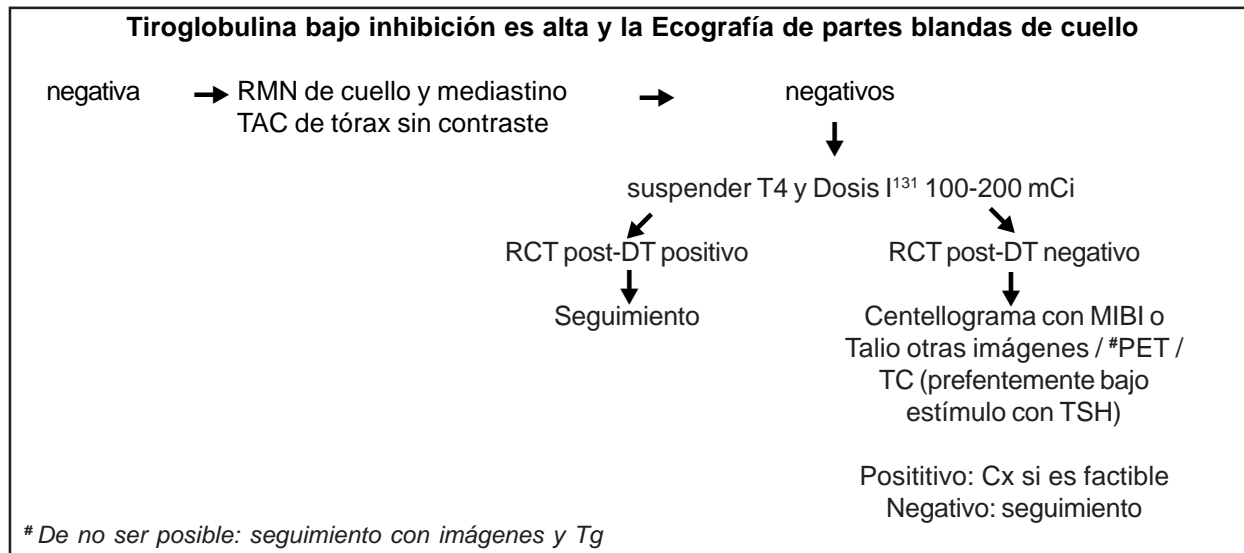
Respecto a la Tg-TSH inhibida, independiente de alto y bajo riesgo, este consenso considera, dada su alta especificidad como marcador de persistencia o recurrencia de enfermedad, que toda tiroglobulina detectable después del año de seguimiento debe considerarse elevada y amerita mayor evaluación.

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

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

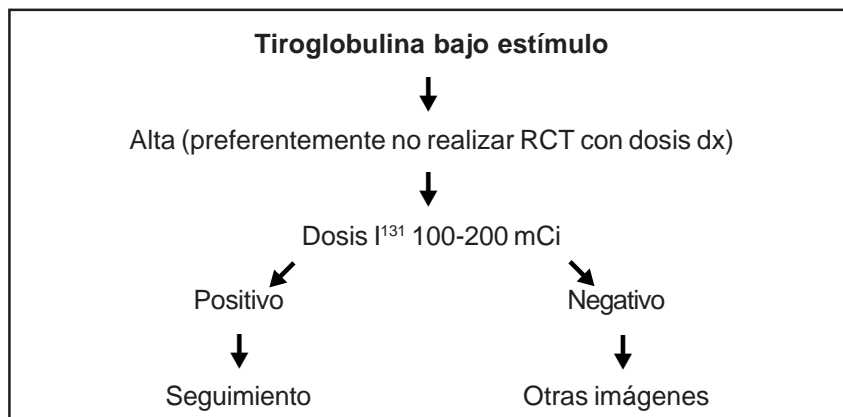
a) Este consenso considera que durante el seguimiento, si la tiroglobulina bajo inhibición es

alta, conforme al resultado de la ecografía de partes blandas de cuello¹⁰ se definirá si se efectúa cirugía¹¹ o si hay que continuar el estudio de localización:



Este consenso considera que si:
 b) La tiroglobulina bajo inhibición es no dosable en el primer control post-ablación y la eco-

grafía es negativa, y el paciente está en etapa de seguimiento bajo estímulo, este valor definirá la conducta a seguir:



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

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

Bibliografía

1. Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. "Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer". *Thyroid* 2006; 16:109-141.

2. Basic N, Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic Grazio S. "Is patients' age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system?" *Thyroid* 2005; 15:439-448.

3. Novelli J, Sánchez A (eds). "Seguimiento en el cáncer de tiroides". Rosario; UNR Editora, 2005.

4. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. "Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective". *Eur J Endocrinol* 2004; 150:105-112.

5. Mazzaferri E, Robbins R, Spencer C, et al. "A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433-1441.

6. Wartofsky L and the rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. "Management of low-risk well-dife-

- rentiated thyroid cancer only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin". *Thyroid* 2002; 12:583-590.
7. Bergoglio L, Mestman J. "Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea". The National Academy of Clinical Biochemistry. Presentación de la edición en español. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2005; 42:3-66 (Parte I); 67-129 (Parte II).
 8. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga W, et al. "Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice". *Eur J Endocrinol* 2004; 151:539-548.
 9. Baudin E, Do Cao C, Cailleux A, et al. "Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1107-1111.
 10. Stulakjm J, Grant C, Farley D, et al. "Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer". *Arch Surg* 2006; 141:489-496.
 11. Watkinson J, Franklyn J, Olliff J. "Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer". *Thyroid* 2006; 16:187-194.

MESA 3: CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

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

Introducción

Los integrantes de esta Mesa han utilizado las recomendaciones de la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), reflejando la fuerza de la recomendación y la magnitud del beneficio neto (beneficio menos riesgo) según la medicina basada en la evidencia¹:

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

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

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

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

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

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

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

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

Evidencia

a) La punción con aguja fina (PAF) ha mostrado ser en general poco sensible para el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides (CMT). Estudios de *screening* en nódulos, revelaron que la PAF fue efectiva sólo entre el 15,3% y el 45,5% de los pacientes que resultaron tener CMT²⁻⁶. Sin embargo, más recientemente Bugalho y col.⁷ y Thien-Chun⁸ analizaron retrospectivamente individuos operados por CMT, y demostraron diagnóstico por PAF en el 74,5% y 82,4% de los mismos respectivamente. Frente a este panorama, surge la pregunta si la inmunomarcación para CT puede ser útil y en qué circunstancias para mejorar la efectividad de la PAF.

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

Si bien la inmunohistoquímica para CT es altamente sensible y específica, existe un 23% de CMT en donde la misma es débil o borderline y definir el diagnóstico puede ser dificultoso. El

CMT de estas características puede estar asociado a desdiferenciación y peor pronóstico.

Recomendación

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

Evidencia

b) Utilizada como *screening* en pacientes con patología nodular con la intención de lograr un diagnóstico precoz de CMT, la CT se halló elevada, por encima de 10 pg/mL, 14 pg/mL o 20 pg/mL de acuerdo al corte utilizado por los diversos autores, en 0,4-3,9% de los 1.385 a 10.864 pacientes con nódulos tiroideos evaluados²⁻⁶.

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

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

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

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

Cuando Elisei y col.⁶ compararon los pacientes diagnosticados por *screening* de CT (grupo 1) vs. los que se diagnosticaron por cirugía o PAF (grupo 2), observaron en el grupo 1: a) el estadio de la enfermedad era significativamente menos avanzado (Estadio I 18% vs. 0% en el grupo 2; Estadio IV 2,3% vs. 15,5% en el Grupo

2; p=0,0004), b) El 18% de los pacientes en los que se halló CMT, tenían nódulos < 1 cm descubiertos por ecografía vs. 0% en el grupo 2, c) CT indetectable a 2 ó 3 meses de la Cirugía en el 66% de los pacientes vs. el grupo 2 en el que la CT era detectable en todos excepto en uno (p<0,0001), d) La mortalidad fue menor (4,5%) en el grupo 1 vs. el grupo 2 donde existían 69,6% de fallecidos.

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

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

Falsos positivos: Algunos autores no los encuentran^{2,6} y los que los describen lo hallan entre el 42% y el 81%^{3,5}. Pero 33-40% de esos falsos positivos correspondía a otros carcinomas^{3,5} y un porcentaje significativo a hiperplasia de células C, cuyo significado como potencial fuente de CMT no está totalmente aclarado, con lo cual podríamos señalar que sólo un 20% aproximadamente podría tener cirugías no justificadas (enfermedad tiroidea autoinmune, adenoma folicular, tumores neuroendócrinos, insuficiencia renal, etc.)³. La realización de tests de estímulo permitiría disminuir el porcentaje de falsos positivos.

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

Pero ¿qué gasto implicaría el mismo paciente al cual se le diagnostica el CMT en estadios más avanzados, se le realizan varias cirugías,

estudios de laboratorio e imágenes de por vida por lo menos anualmente?

Recomendación

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

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

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

Evidencia

a) Sobre 226 pacientes con CMT a los que se evaluó CT basal dentro de los 6 meses previos a su tiroidectomía total (con linfadenectomía del compartimiento central y bilateral en la mayoría de los casos) se observó que los niveles de CT prequirúrgicos correlacionaban significativamente con el tamaño del tumor (< 100 pg/ml con media de 3 mm vs. > 100 pg/ml con media de 20 mm) y con el hallazgo de metástasis

a distancia (< 1.000 pg/ml: 3,3% de M vs. > 1.000 pg/ml: 10,5%). Niveles de CT prequirúrgicos < 50 pg/ml son predictivos de normalización postoperatoria (97,8% de los casos). Niveles > 50 pg/ml no impiden la posibilidad de normalización post-quirúrgica pues el 42% pudo normalizarlos. Cuando son > 4.000 pg/ml ningún paciente normaliza la CT post Cx⁹.

Niveles de CT basal levemente elevados, de 10 a 40 pg/ml, pueden asociarse con metástasis ganglionares, mientras que niveles de 150 a 400 pg/ml serían indicativos de metástasis a distancia¹⁰.

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

Existen pacientes (3,3%) con adecuada cirugía tiroidea y ganglionar en quienes la CT evidenciaba criterio de curación post-quirúrgico y sin embargo mostraron elevación más allá de los 6 meses (media 3,2±2,2 años) indicando recurrencia de la enfermedad¹¹.

Algunos autores le dan importancia al tiempo de duplicación de la CT post-quirúrgica como pronóstico de sobrevida. Cuando es < 6 meses, la sobrevida es del 25% a los 5 años y 8% a los 10 años; cuando es de 6 meses a 2 años la sobrevida es 92% a los 5 años y 37% a los 10 años, y si es > 2 años el tiempo de duplicación, el 100% estaba vivo a los 25 años¹².

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

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

Su uso en el seguimiento es útil cuando la CT es < 10 pg/ml a fin de confirmar que los valores no pican luego del estímulo. Pacientes con CT estimulada < 10 pg/ml pueden considerarse portadores de "cura bioquímica" y son

los que tienen mayor probabilidad de estar libres de enfermedad. Sin embargo un 3-5% de dichos pacientes pueden recidivar a mediano plazo^{9,14}.

Recomendación

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

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

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

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

Evidencia

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

Procedimientos de uso rutinario:

1) Ecografía de cuello: En manos expertas y con un equipo adecuado es muy útil para detectar tanto masa persistente o recidivada como adenopatías. Los ganglios sospechosos son en general > 1,5 cm, con desplazamiento de la grasa, microcalcificaciones, degeneración quística y vascularización predominantemente

periférica. En caso de formaciones sospechosas, estaría indicada la PAF ecoguiada con eventual medición de CT en lavado de la aguja o inmunomarcación.

2) Resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computada (TAC): En cuello, son menos útiles que la ecografía. Adquieren mayor relevancia para la investigación de adenopatías mediastinales y de metástasis a distancia. La sensibilidad y especificidad se ha estimado en 82% y 67% para la RMN, siendo inferiores para la TAC¹⁵. En tórax la TAC puede tener ventajas sobre la RMN en la demostración de imágenes parenquimatosas, y en abdomen ambas son utilizables.

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

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

Procedimientos radio-isotópicos de uso no rutinario:

- *Octreoscan*: Utiliza un análogo de somatostatina, el octreotide, unido químicamente a un radioisótopo emisor gamma, el In¹¹¹, y es capaz de obtener imágenes de la distribución de receptores de somatostatina en el organismo con imágenes a las 4 y 24 hs, idealmente asociadas a imágenes tomográficas (SPECT).

Si bien trabajos iniciales¹⁶ señalaban muy baja sensibilidad –del 30 al 50%–, experiencias más recientes han permitido elevarla hasta un 75% con especificidad del 80%¹⁷. Su principal limitación es el tamaño tumoral mínimo detectable de aproximadamente 1 cm. Se lo puede utilizar como herramienta terapéutica.

- *DMSA Pentavalente (DMSA-V)*: Marcado con Tc^{99m} tiene afinidad por tumores de estirpe neuroendocrina. Se realiza el barrido a las 3 horas. Si bien algunos trabajos señalaban alta sensibilidad en M óseas, de tejidos blandos y en pulmón¹⁸, otros no pudieron confirmarlo¹⁶. Su sensibilidad promedio se ha estimado en 50-60% y su especificidad es del 78%¹⁹.

- *Fluoro-desoxiglucosa (F¹⁸-FDG)* con centellografía tomográfica por emisión de positrones (PET), refleja el metabolismo celular de la glucosa. Se obtienen imágenes entre 30 y 60 minutos de la inyección del radionucleido.

Su sensibilidad se calcula de 78% y su especificidad de 79%¹⁵, aunque trabajos más recientes refieren porcentajes aún más altos²⁰.

Nuevos trazadores como el F¹⁸-DOPA podría aumentar su sensibilidad y especificidad especialmente para detectar formaciones ocultas.

- I¹³¹-MIBG: Ha mostrado baja sensibilidad de detección²¹. Su utilidad terapéutica es también pobre.

- Anti-CEA: Marcados con Tc⁹⁹, In¹¹¹ o I¹³¹, podrían identificar sitios de actividad tumoral. En un estudio sobre 26 pacientes (10 con enfermedad conocida y 14 con enfermedad oculta), todos con CEA elevado en plasma, el barrido con anti-CEA mostró sensibilidad de detección similar al Octreoscan en enfermedad oculta, pero fue mayor (86%) en los casos de enfermedad conocida especialmente cuando ella era rápidamente progresiva o agresiva con mayor desdiferenciación²².

Procedimientos No-radioisotópicos no rutinarios²³:

- Laparoscopia hepática
- Cateterismo venoso selectivo con medición de CT.

Recomendación

a) Si pudiéramos disponer para el seguimiento del CMT de un radionucleido tan accesible, sensible y específico como lo es el I¹³¹ para el carcinoma diferenciado, un barrido corporal total mediante técnicas radioisotópicas sería de elección para identificar sitios de acumulación anormal del nucleido y poder realizar luego sobre esas áreas otros estudios de imágenes como ecografías, TAC o RMN tendientes a determinar la jerarquía anatómica de los sitios captantes. Lamentablemente, al no tener un marcador tan sensible como el I¹³¹ y los costos ser elevados, creemos que la secuencia de estudios a realizar según su accesibilidad sería:

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

2) Si la localización cérvico-mediastinal se ha descartado y la cirugía inicial es considerada adecuada, deberá comenzarse la búsqueda

de M a distancia mediante TAC helicoidal de tórax, Ecografía, RMN o TAC de abdomen y Centellograma óseo.

3) Si ello resulta negativo, deberá recurrirse a los estudios radioisotópicos. Creemos, de acuerdo a la evidencia existente, que el PET-F¹⁸DG y el octreótido, en ese orden, serían los que nos podrían ofrecer mejores resultados. EL DMSA-V, si bien es más accesible, parece tener menor sensibilidad que los anteriores aunque los resultados son variables. El MIBG-I¹³¹ tiene poca sensibilidad pero podría utilizarse en caso de no disponerse de los anteriores. Para tumores poco diferenciados, la posibilidad de la utilización de anticuerpos anti-CEA es a tener en cuenta como perspectiva futura (Recomendación C).

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

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

Evidencia

a) Se estima que 5-10% de los pacientes con aparente CMT esporádico pueden tener mutaciones en la línea germinal y consecuentemente CMT familiar. Ello puede deberse a mutaciones *de novo*, o de baja penetrancia o antecedentes familiares poco claros. Por lo tanto, existe consenso en la necesidad de explorar en sangre periférica las mutaciones del proto-oncogen RET²³. El estudio debe abarcar inicialmente las mutaciones más frecuentes: exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16, aunque en nuestro medio, las mutaciones 10, 11 y 16 son las usualmente investigadas. Si este estudio da negati-

vo, la posibilidad que se trate de un CMT familiar se considera <1%²⁴. Se ha recomendado secuenciar los exones restantes en caso de persistir la sospecha²⁵.

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

Recomendación

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

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

Evidencia

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

Recomendación

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

Bibliografía

1. Surks M, Ortiz E, Daniels GH, et al. "Subclinical thyroid disease: scientific review guidelines for diagnosis and management". *JAMA* 2004; 291:228-238.
2. Pacini F, Fontanelli M, et al. "Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 78:826-829.
3. Nicolli P, Wion-Barbot N, et al. "Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients". *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:328-341.
4. Vierhapper H, Niederle B, et al. "Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders". *Thyroid* 2005; 15:1267-1272.
5. Hahm J, Myung-Shik L, et al. "Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases". *Thyroid* 2001; 11:73-80.
6. Elisei R, Bottichi V, et al. "Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163-168.
7. Bugalho M, Santos J, et al. "Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement". *J Surg Oncol* 2005; 91:56-60.
8. Tien-Chun Chang, Shih-Lu W, et al. "Medullary thyroid carcinoma. Pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationships of cytomorphology to RET proto-oncogen mutations". *Acta Cytol* 2005; 49:477-482.
9. Cohen R, Campos J, et al. "Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 85:919-921.
10. Machens A, Schneyer U, et al. "Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2029-2034.
11. Franc S, Niccoli-Sire P, et al. "Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma". *Clin Endocrinol* 2001; 55:403-409.
12. Barbet J, Campion L, et al. "Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 90:6077-6084.
13. Mendelsohn G, Wells S, et al. "Relationship of carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma". *Cancer* 1984; 54:657-662.
14. Kebebew E, Ituarte A, et al. "Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors and comparison of staging systems". *Cancer* 2000; 88:1139-1148.
15. Diehl M, Risse J, et al. "Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid carcinoma: results of a multicentre study". *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1671-1676.
16. Berna L, Cabezas R. "111In-octreotide and 99 mTc (V) dimercaptosuccinic acid studies in the imaging

- of recurrent medullary thyroid carcinoma". *J Endocrinol* 1995; 144:339-345.
17. Arslan N, Ilgan S, et al. "Comparison of In 111 octreotide and Tc 99m-(V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery". *Clin Nucl Med* 2001; 26:683-688.
 18. Ugur O, Kostakglu L, et al. "Comparison of 99mTc (V)DMSA, TI 201 and Tc 99m-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid". *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1376-1371.
 19. Adams S, Baum R, et al. "Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings". *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1277-1283.
 20. De Groot J, Links T, et al. "Impact of 18FDG positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer". *Ann Surg Oncol* 2004; 11:786-794.
 21. Hoefnagel C, Delprat C, et al. "Role of ¹³¹I metaiodobenzylguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma". *J Nuclear Biol Med* 1991; 35:334-336.
 22. Behr T, Gratz S, et al. "Anti-carcinoembryonic antigen antibodies vs. somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. Are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors?". *Cancer* 1997; 80:2436-2457.
 23. Sherman S, Angelos P, Ball D, et al. "Thyroid carcinoma". *J Natl Compr Canc Network* 2005; 3:404-457.
 24. Wohllk N, Cote G, et al. "Relevance of RET proto-oncogen mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma". *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3740-3745.
 25. Lebolleux S, Baudin E, et al. "Medullary thyroid carcinoma". *Clin Endocrinol* 2004; 61:299-310.
 26. Brandy M, Gagel R, et al. "Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type I and Type II". *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671.