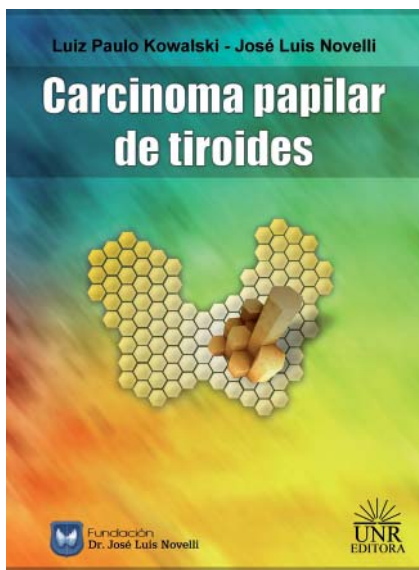


Comentario sobre el libro “Carcinoma Papilar de Tiroides”, un texto de referencia

Gabriela Brenta

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, U. A. Dr. César Milstein
Miembro del Depto. de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Miembro de Comisión Directiva de SLAT

Glánd Tir Paratir 2011; (20): 31-36



El libro “Carcinoma Papilar de Tiroides” de UNR Editora reúne el esfuerzo de especialistas en el área del cáncer papilar de tiroides (CPT) a lo largo y a lo ancho de todo el mundo. Expertos de Europa, Estados Unidos, Oceanía y Latinoamérica se han congregado para dar su valiosa opinión sobre el tema, abordándolo desde distintos puntos de vista y comentando sus experiencias personales. El texto abarca la mirada del clínico endocrinólogo desde que recibe al paciente con su nódulo tiroideo y descubre que se trata de un CPT hasta que lo vuelve a recibir ya operado para su seguimiento. Sin embargo, todas las áreas que convergen en el tratamiento de este tipo de pacientes, como Diagnóstico por Imágenes, Laboratorio, Gené-

tica, Anatomía Patológica y Medicina Nuclear participan en este libro, junto con Clínica y Cirugía, aportando los adelantos más recientes. Justamente, lo que se destaca de su lectura es que no es posible tratar este tipo de pacientes sin una colaboración mutua entre especialistas. Esta patología requiere un idioma en común que sólo lo pueden hablar los que conocen todas las áreas pertinentes. Es justamente en esto donde la labor de los editores José Luis Novelli (Argentina) y Luis Paulo Kowalski (Brasil) se destaca. Ellos tuvieron presente la famosa frase “la unión hace la fuerza” y supieron a quién convocar para la redacción de cada capítulo de manera tal que este libro se transforme en un texto de cabecera para los que ya están formados y para los que aún se hallan en formación.

Haré a continuación un repaso de los distintos capítulos, respetando su orden de aparición, para que el futuro lector pueda tener una pequeña muestra del contenido, a fin de poder abocarse posteriormente de lleno al área que más le interesa.

En los primeros capítulos se discute la patogénesis molecular del CPT haciendo hincapié en las mutaciones más características, entre ellas, el rearrreglo RET/PTC y las alteraciones del gen BRAF, de gran valor pronóstico. Se introducen conceptos epidemiológicos tales como el aumento en la incidencia de CPT a nivel mundial, barajándose diversas posibles explicaciones para dicho fenómeno. Entre ellas, la exposición a determinados factores alimentarios, el yodo, la obesidad y la radiación, aunque también se contempla el mayor acceso a estudios de diagnóstico por imagen en donde, incidentalmente, se encuentran nódulos tiroi-

deos en sus etapas más tempranas. Esto quizás explicaría por qué a pesar del aumento de frecuencia de CPT, la mortalidad asociada con dicho tumor no ha aumentado. Continuando con la epidemiología del CPT, los Dres. Soto Díaz y Pérez Pacheco de Chile plantean, sin embargo, que el fenómeno del "incidentaloma" *per se* no explicaría el aumento creciente en la incidencia de CPT y comentan sobre un estudio que se ha iniciado en el NIH para intentar responder estos interrogantes.

Posteriormente, un grupo de prestigiosos cirujanos norteamericanos plantean cuáles deberían ser los requisitos en el entrenamiento de un cirujano de tiroides. Realmente es un placer leer este capítulo en donde se va relatando paso a paso cuál es la formación ideal requerida para el cirujano. Queda más que claro que el trabajo debe ser multidisciplinario y que el cirujano en formación debe conocer las otras áreas relacionadas con el CPT. Se recalca la necesidad de conocer a fondo las técnicas quirúrgicas, ya que sólo los cirujanos de "alto volumen" con más de 100 cirugías tiroideas son los que pueden ofrecerle al paciente una oportunidad de erradicar la enfermedad sin complicaciones innecesarias.

En el capítulo sobre presentación clínica del CPT, los Dres. A. Sánchez y D. Bruera recalcan la importancia de la palpación de cuello y el interrogatorio sobre antecedentes personales y familiares, destacando nuevamente la avalancha de incidentalomas detectados en estudios por imágenes por otras patologías.

En esta primera parte del libro se incluye un capítulo en donde el Dr. Niepomnyszczce da la primicia acerca de una asociación que no resulta familiar en un principio, pero que luego de que se reflexiona, resulta totalmente lógica. Me refiero a la relación entre insulino-resistencia y CPT que ha sido ya demostrada por distintos grupos de investigadores a lo ancho del globo terráqueo.

Continúa el libro con la evaluación ecográfica inicial de la tiroides y de la región cervical de pacientes portadores de CPT. Cabe destacar que este capítulo se halla escrito por los que han sido seleccionados para liderar el Simposio "Imágenes tiroideas e intervención" en el marco del XIV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides a realizarse en Lima

en agosto de este año. Se destaca la utilidad de conocer las características predictoras de malignidad en la ecografía así como la descripción de las imágenes correspondientes a la patología ganglionar. También se menciona que el agregado del dosaje de tiroglobulina en lavado de aguja a la ecografía, como herramienta diagnóstica de adenopatías en el seguimiento de CPT, acrecienta la sensibilidad en el diagnóstico de metástasis.

Los capítulos subsiguientes abordan el estudio citológico y patológico del CPT. Los autores avalan a la citología como el principal elemento diagnóstico en CPT, no siendo superado aún por ningún otro. Comentan además, la alta frecuencia de multifocalidad, presencia de ganglios cervicales homolaterales así como de calcio o cuerpos de psammoma en el tejido analizado del CPT. También, en esta parte del libro se hace un repaso detallado de las distintas variantes anatomopatológicas del CDT, con fotos muy ilustrativas de los distintos tipos. Se hace énfasis en que si bien puede haber cambios en la arquitectura, el citoplasma, el estroma, el tamaño y distribución, lo que todos los CPT tienen en común son "los cambios nucleares". Se plantea la evolución más favorable de ciertos CPT como los de variante folicular *versus* la de células altas y se comenta la asociación de la variante cribiforme-moruliforme a la poliposis familiar de colon así como la afortunadamente escasa presentación de la variante columnar con su pésimo pronóstico.

Un rasgo destacable de este libro es la participación activa de los cirujanos de cabeza y cuello en la redacción del tratamiento quirúrgico inicial. Es el mismo editor, Dr. JL Novelli, quien nos relata las vicisitudes que debe pasar el cirujano en la elección del tratamiento inicial del CPT: ¿"Tiroidectomía total o lobectomía"? El autor comenta su experiencia personal y la de otros con respecto a esta difícil decisión y plantea que si bien la extensión de la tiroidectomía es controversial, la lobectomía quedaría reservada para el CPT menor a 10 mm. En estos casos, la nodulectomía o resección parcial de un lóbulo tiroideo no es lo apropiado. En cambio en casos de pacientes mayores de 40 años, con tumores mayores de 4 cm, con extensión extratiroidea y/o metástasis a distancia, sin lugar a dudas, se opta

por la tiroidectomía total. Por otro lado, se da a conocer la postura de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT), que aun en los microcarcinomas detectados previo a cirugía tiroidea aconseja la tiroidectomía total. En el capítulo siguiente se comenta que el hallazgo de CPT posterior a la cirugía parcial de tiroides por patología benigna, siempre plantea la duda acerca de una reoperación. Según su autor, se debe clasificar el riesgo del paciente de acuerdo a los resultados de la anatomía patológica, ecografía, edad, sexo, antecedentes personales y familiares del paciente para decidir quién se debe reoperar. También se hace un repaso breve de las recomendaciones de las guías de las distintas sociedades de tiroides, que si bien divergen ligeramente en algunos criterios, coinciden en completar la tiroidectomía en todos los pacientes de alto riesgo. Con respecto al riesgo intraoperatorio y las complicaciones quirúrgicas, se señala que la cirugía de tiroides es un procedimiento que puede complicarse fácilmente de no seguirse los pasos meticulosamente. El posible daño de los nervios laríngeos y el hipoparatiroidismo, así como la obstrucción de la vía aérea superior siempre están latentes. Se aconseja buscar las paratiroides conociendo profundamente sus posibles variantes anatómicas y ante la resección accidental de las mismas, realizar una reimplantación en músculo cervical. En cuanto al polémico tema de la disección central de cuello (DCC), después de leer el capítulo pertinente, aprendemos a distinguir realmente cuáles son las ventajas y desventajas de la DCC profiláctica. Entre las primeras se menciona la posibilidad de estadificar al paciente y disponer de una técnica quirúrgica menos complicada cuando se realiza junto a la tiroidectomía inicial y no *a posteriori*. Entre las desventajas, figura la posible lesión de recurrente, el hipoparatiroidismo o el hecho de sobretratar a pacientes sin adenopatías. Por otro lado, se enfatiza que la DCC estaría justificada, ya sea en forma uni o bilateral, en todos los casos en donde ya se han detectado adenopatías cervicales. También en este capítulo se explica en detalle cuáles son los límites del compartimiento central, que aún hoy es un tema que ofrece muchas dudas entre los mismos cirujanos. Se plantea que si bien el CPT tiene baja mortalidad, tiene

una alta tasa de recurrencia debido a la presencia de metástasis cervicales. Se explica en detalle el drenaje linfático de la tiroides con sus respectivos compartimientos ilustrados en un clásico diagrama. A continuación se describen los distintos tipos de resección de ganglios que incluyen la disección radical de cuello total, modificada, extendida o disección selectiva junto a otras variantes menos populares como el *berry picking*. Se destaca la importancia notable de una ecografía de cuello realizada en el preoperatorio a fin de poder planificar la cirugía y se discute la cirugía en enfermedad ganglionar recurrente alertando sobre el mayor número de complicaciones asociadas y el hecho de que estas disecciones no aseguran curación. Finalmente, la DCC es analizada a la luz de las recomendaciones de las distintas sociedades que se ocupan del CDT, reconociéndose la controversia aún vigente con respecto a su indicación profiláctica.

Todo el tema del tratamiento del CPT con ¹³¹I en dosis ablativas y terapéuticas es analizado en profundidad en los capítulos subsiguientes. Inicialmente, se menciona el valor de la ablación del tejido remanente luego de la tiroidectomía para poder realizar el seguimiento del paciente. La dieta baja en yodo para la preparación a la dosis de ¹³¹I y un nivel de TSH mayor de 30 mU/L son los requisitos fundamentales. En cuanto a la dosis de ablación, se plantea que la dosis ideal está entre 30 y 100 mCi. Para la dosis terapéutica, en cambio, se plantea la posibilidad de darla en forma empírica o mediante un cálculo dosimétrico a fin de evitar excederse de la máxima dosis tolerable de radiación absorbida para la médula ósea (200 rads). En el capítulo de ablación de remanentes tiroideos luego de la administración de TSH recombinante humana (TSH rec), se destacan las tres utilidades de la ablación en cuanto a eliminar tejido tumoral, eliminar tejido normal que facilite el seguimiento y permitir reestadificar, con el barrido corporal post dosis, al paciente. Se recuerda al lector que dicho tratamiento ha sido tradicionalmente realizado con una preparación que incluye la suspensión de la hormona tiroidea hasta lograr hipotiroidismo franco. Sin embargo, dado que la TSH rec también ha sido aceptada para preparar al paciente para la ablación por ser igualmente

efectiva, su uso ha sido propuesto por diversas entidades. En este capítulo también se describe en forma muy clara la literatura que compara la ablación con TSH rec vs la suspensión de hormona tiroidea. Finalmente, se llega a la conclusión que ambos métodos son igualmente efectivos en lograr la ablación, solo que con TSH rec habría menos efectos adversos. Los distintos esquemas con TSH rec son expuestos, incluyendo la administración de 100 μCi de ^{131}I posterior a la segunda ampolla de TSH rec, para poder tener una captación en el tercer día y así poder administrar una mayor o menor dosis ablativa de ^{131}I en función de los restos tiroideos hallados. Nuevamente el tema de la ablación de restos tiroideos es abordado, esta vez por el grupo italiano de la Universidad de Pisa. Los autores dan sus fundamentos para defender la dosis de 30 mCi para la ablación, sobre todo en pacientes de bajo y mediano riesgo. Recalcan que sin embargo, su uso es *off label* en Europa y comentan acerca del estudio "HiLo" que estaría siendo llevado a cabo para evaluar si la dosis de ablación más eficaz es la de 30, 100 o 60 mCi.

A continuación se discuten los factores pronósticos del CPT que son divididos en cuatro tipos, los clínicos en donde se destaca la edad, los anatomopatológicos, los relacionados con el tratamiento (tiroidectomía total vs lobectomía, etc.) y los relacionados con la biología molecular del CPT en donde el gen BRAF tiene un gran peso. Se comenta la gran diversidad de sistemas de estratificación de riesgo existentes, lo cual hace difícil comparar resultados entre los diferentes estudios clínicos. El TNM es el más usado y considera la edad, el tamaño del tumor, las metástasis y la extensión extra-tiroidea. En este capítulo se ofrece una tabla muy completa con los diferentes sistemas de estratificación de riesgo.

Para el seguimiento del CPT, la Dra. A Gagna comienza enfatizando que el seguimiento debe ajustarse a cada paciente en forma individual según sea su riesgo. Da las pautas para definir qué pacientes pertenecen a la categoría de alto y bajo riesgo de acuerdo al estadio en que se encuentran. Pero plantea que esto debe irse reevaluando a lo largo del seguimiento. El mismo se basa en el dosaje de los niveles séricos de tiroglobulina, la ecografía de cuello y

de haber enfermedad persistente, en el rastreo corporal total diagnóstico (RCTDX). Relata cuáles son las limitaciones del dosaje de tiroglobulina y dedica una buena parte del capítulo a explicar cómo resolver la situación de existir interferencia por anticuerpos a tiroglobulina. Los objetivos del seguimiento del CPT son enfocados a obtener la dosis adecuada de levotiroxina y detectar la enfermedad persistente o recurrente. La autora recalca que debido al comportamiento del PTC, el seguimiento debe mantenerse "de por vida". Las tres etapas del seguimiento propuestas por el Dr. E Mazzaferri son aquí explicadas en detalle. En cada una de ellas se plantean interrogantes cuyas posibles soluciones son analizadas a la luz de la literatura actual.

Para el diagnóstico por imágenes en el seguimiento de CPT contamos con la experiencia de calificados especialistas en el tema. Los Dres. N Sánchez y SM Batallés describen cómo la ecografía se ha convertido en el método de primera línea en el seguimiento de estos tumores, incluso antes de que se eleven los niveles de tiroglobulina. Con la ayuda del Doppler se pueden distinguir recidivas tumorales de tejido cicatrizal. Se describen las características sospechosas de metástasis ganglionar que las diferencian de los ganglios linfáticos benignos. Con respecto al uso del PET/TAC se deja en claro que solo está indicado en pacientes con metástasis ocultas a la ecografía, TAC o RNM, con valores elevados de tiroglobulina por encima de 5-10 ng/ml y RCTDX negativo.

Nuevamente, a cargo de los editores del libro, se aborda el tema del tratamiento quirúrgico de las recurrencias locorregionales descubiertas en el seguimiento del CPT, mencionándose los elementos diagnósticos para la recurrencia, tanto en el lecho quirúrgico, como en los ganglios linfáticos del cuello y en los tejidos blandos o del tracto aerodigestivo. Con respecto al tratamiento de las recurrencias se destaca la baja efectividad del ^{131}I en focos mayores al centímetro vs la cirugía. El vaciamiento cervical modificado lateral, en cuellos no tratados desde el inicio, es el recomendado para erradicar cualquier ganglio palpable o detectado por eco, TAC o RNM. Se comentan, además, otros procedimientos que permiten aumentar la eficacia del tratamiento quirúrgico cuando

la recurrencia capta ^{131}I , entre ellos, la cirugía radio-guiada con sonda de detección de rayos gamma intraoperatoria. En cambio, para las recurrencias que no captan ^{131}I el diagnóstico está basado exclusivamente en la ecografía, TAC o RNM. También destacan la eficacia de la ecografía intraoperatoria o del uso de arpón metálico colocado preoperatoriamente con ecografía. Oportunamente pueden ser de utilidad el centellograma con otros radioisótopos como ^{201}Tl o $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ y el PET-TAC con $^{18}\text{F-DG}$ cuando la tiroglobulina es >10 ng/ml. En estos capítulos se plantean las alternativas de diagnóstico y tratamiento en pacientes con recurrencias locales, destacando el rol de la cirugía y señalándose la difícil decisión que deben encarar los cirujanos en cuanto a la extensión de la resección y la eventual conservación de estructuras. También se brinda un algoritmo de conducta en carcinomas localmente invasivos que es muy claro y sintético.

El uso de la TSH rec en el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica es discutido *a posteriori* y los Dres. G Paz-Filho y H Graf comentan los casos excepcionales en que, en lugar de la tradicional suspensión de hormona tiroidea, la TSH rec es preferible, aun cuando no haya sido oficialmente aprobado su uso para tal fin.

En cuanto al manejo de los pacientes con tiroglobulina elevada y rastreo corporal total negativo, los Dres. E Faure y D Schwarzstein recuerdan al lector que, para evitar iniciar acciones en vano, siempre se deben tener en cuenta los falsos negativos en RCTDX o los falsos positivos de la tiroglobulina elevada. Los autores sugieren que habiendo descartado macrometástasis pulmonares o metástasis cervicales palpables que no son visualizadas con el RCTDX de baja dosis, una chance con dosis empírica de ^{131}I es lícita. Un valor de tiroglobulina por encima de 10 ng/ml luego de suspender la levotiroxina y de 5 ng/ml luego de TSH rec, sería el indicado para recurrir a una dosis empírica de ^{131}I .

Los capítulos finales del libro se abocan a temas específicos, como el crecimiento tumoral en la mujer embarazada. Se recalca que todos los métodos diagnósticos que incluyan radiaciones no pueden ser utilizados para el diagnóstico o tratamiento. Se discute cuál es

el momento ideal para realizar la punción biopsia en nódulos detectados intraembarazo. La indicación de cirugía se reserva únicamente para el segundo trimestre quedando postergada para después del parto en tumores descubiertos posteriormente. También, los autores se refieren a cuánto tiempo debe esperar una mujer que recibió una dosis de ^{131}I para quedar embarazada, así como cuánto tiempo antes de la dosis debe suspender la lactancia.

En cuanto a niños y adolescentes, contrario a todo lo que se piensa, la Dra. Sonia Iorcansky aclara que el pronóstico no es tan benévolo en la edad temprana, sobre todo en niños menores a 6 años. Con respecto al tratamiento quirúrgico, se sugiere la tiroidectomía total por la tendencia del CPT en la infancia a la rápida diseminación.

En el capítulo sobre controversias en incidentalomas y microcarcinomas el Dr. Álvaro Sanabria de Colombia ofrece una revisión extensa de la literatura referente al tema. El autor plantea el frecuente dilema del hallazgo de tumores tiroideos pequeños en estudios de imágenes realizados para investigar otras patologías. Recalca que los tumores tiroideos hallados por PET-TAC deberían ser siempre biopsiados y propone un novedoso algoritmo. Con respecto a los microcarcinomas se discute su forma de detección, ya sea previa, durante o posterior a la cirugía. También, en coincidencia con los primeros capítulos del libro, aconseja tiroidectomía total en microcarcinomas multicéntricos o con presencia de ganglios cervicales.

En el capítulo sobre terapia génica farmacológica reservada para CPT refractario a otros tratamientos habituales, el Dr. Fabián Pitoia divide dos grandes grupos: los fármacos que actúan sobre rediferenciación celular y los que inhiben la cascada de proliferación intracitoplasmática y la angiogénesis. El éxito con los primeros, entre los cuales se encuentran los retinoides, agonistas PPAR γ , inhibidores de la desacetilasa de histonas y de la transcriptasa reversa, aunque parcial, permite vislumbrar la constante búsqueda de nuevas terapéuticas en este campo. Con respecto a los inhibidores de la cascada de proliferación celular, se aclara que su desarrollo se ha basado en el profundo conocimiento de las vías que se hallan activadas en el CPT: B-RAF,

RET y RET/PTC. Algunos de estos fármacos también han sido denominados inhibidores de multikinastas ya que simultáneamente inhiben a los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Las nuevas terapias en CPT refractario también son discutidas por los Dres. Váisman, Mendes Coelho y Pires de Carvalho de Brasil, recordando al lector que aún falta demostrar el verdadero impacto clínico de estos fármacos en la sobrevida de los pacientes.

El impacto de nuevas técnicas como la tiroidectomía mini-invasiva video-asistida, destinada a pacientes cuidadosamente seleccionados, es presentado por el Dr. Novelli. Tiene como principales objetivos minimizar la cicatriz en cuello, visualizar mejor las estructuras anatómicas y a la vez disminuir el dolor postoperatorio. Otros avances científicos que incluyen el análisis de genes mutados a partir del material obtenido en la punción biopsia tiroidea, la espectroscopía y diversas técnicas quirúrgicas como el bisturí armónico, el monitoreo de los nervios laríngeos y la cirugía robótica son discutidos.

El CPT en quiste tirogloso es presentado como una patología sumamente infrecuente que puede pasar desapercibida. La cirugía de Sistrunk es la recomendada en estos tumores. La inclusión o no de la tiroidectomía de rutina dependerá de la preferencia del grupo tratante, ya que no hay un consenso al respecto debido al bajo número de casos.

El Dr. Postigo Díaz relata a continuación su interesante experiencia con la "Clínica de Día" en Perú. La Clínica de Día reúne el concepto de un tratamiento quirúrgico sin necesidad de internación. Las ventajas y desventajas con este método son discutidas. Otro capítulo que

roza la ciencia ficción, es el de cirugía robótica. La experiencia inicial en CPT con el sistema Da Vinci ofrece algunas ventajas pero no tantas como para reemplazar hoy por hoy al cirujano de carne y hueso.

Los dos últimos capítulos se dedican a analizar la frecuente asociación de CPT con otras patologías y los infrecuentes casos de CPT en donde, a pesar de la diseminación linfática de este tumor, se detectan metástasis cerebrales. Se plantea que la tiroiditis linfocitaria no guarda un mejor pronóstico como habría sido propuesto y que por otro lado, la presencia de autoanticuerpos tiroideos puede ser un elemento diagnóstico útil en el seguimiento de los pacientes con CPT. La controversia acerca del comportamiento más agresivo del CPT en la enfermedad de Graves-Basedow es aquí discutida y se describe el inusual caso de una paciente con metástasis cerebrales por un tumor con mutaciones activantes del receptor de TSH más una enfermedad de Graves-Basedow concomitante.

Este libro es la obra de distintos especialistas que convergen en un tema: el CPT. Cada capítulo está relacionado con el que le sigue, tal como una pieza de rompecabezas que, cuidadosamente ensamblada, nos permite ver el cuadro final. De la misma forma, luego de la lectura de todo el texto, nos queda un panorama completo y la tranquilidad de saber a dónde recurrir cuando nuestro paciente con CPT ofrece dudas.

Después de leer este libro nos queda una mirada amplia del CPT que va más allá de la Endocrinología. Aquel que lo lea, se va a encontrar con un arsenal bien provisto al cual recurrir cada vez que se encuentre frente a un paciente con CPT.